



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN Y ANÁLISIS ALIMENTARIOS

**Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la
población general adulta de la provincia de Ourense y
estudio de factores de riesgo asociados.**

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por:

Ramiro Manuel Macenlle García

Santiago de Compostela, 2007

DON MANUEL LUÍS SANMARTÍN DURÁN,
Catedrático de la Universidad de Santiago de Compostela,

CERTIFICO: Que la presente Tesis Doctoral titulada “Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la población general adulta de la provincia de Ourense y estudio de factores de riesgo asociados” que, para optar al grado de Doctor en Medicina, presenta Don Ramiro Manuel Macenlle García, ha sido realizada en el Instituto de Investigación y Análisis Alimentarios bajo mi dirección y la del Dr. Adolfo Figueiras Guzmán, Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública, del Departamento de Psiquiatría, Radiología y Salud Pública, y la Dra. Rosa A. Sueiro Benavides, del Departamento de Microbiología y Parasitología, y que, hallándose concluida, autorizo su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

En Santiago de Compostela, ---- de 2007

Fdo. D. Manuel Luís Sanmartín Durán

Fdo. D. Adolfo Figueiras Guzmán

Fdo. D^a Rosa A. Sueiro Benavides

**A mis padres, Cándido y Nieves,
a Montse, mi esposa, y a Jorge, nuestro hijo.**

Las cosas podían haber sucedido de cualquier otra manera y, sin embargo, sucedieron así.

Miguel Delibes. ``El camino``.

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer al Profesor Dr. Don Manuel Luís Sanmartín Durán todas las atenciones prestadas, su sabia dirección y sus siempre acertados consejos y orientaciones, que han permitido el desarrollo de este estudio epidemiológico.

Al Profesor Dr. Don Adolfo Figueiras, quisiera darle las gracias por todo el tiempo que me ha dedicado, por sus impresiones, comentarios y correcciones, y porque lo que comenzó como una colaboración, se ha transformado en una perenne amistad.

A la Dra. D^a Rosa Ana Sueiro Benavides le agradezco toda la ayuda prestada para la finalización de este trabajo.

Al Dr. Don José Javier Fernández Seara debo la idea original de este trabajo, y he de agradecerle que me haya transmitido la ilusión por investigar, así como su incondicional y constante apoyo.

Agradezco a la Dra. D^a Pilar Gayoso Diz el asesoramiento estadístico en el análisis de los resultados de esta investigación.

Mis compañeros, Juan Pereira, Pedro Pascual, Miguel Pato y Luis Domínguez, han realizado el esfuerzo de sustituirme en ocasiones, para poder llevar a cabo la recogida de muestras. Les agradezco enormemente su colaboración y generosidad.

Ana Torres me ha facilitado una valiosa información, y el Dr. José Antonio Bello me ha proporcionado unas excelentes imágenes histológicas. También he requerido de la colaboración de José Luis Toubes, quién ha participado en la presentación del manuscrito. Gracias a todos ellos.

He de extender también mi agradecimiento a buena parte de los médicos de Atención Primaria de la provincia de Ourense, que siempre me han facilitado la labor al visitar los Centros de Salud donde se han efectuado las entrevistas y las pruebas diagnósticas.

Agradezco a la Academia Médico-Quirúrgica de Ourense el impulso que supuso la beca otorgada para realizar este estudio. A la Fundación Española de Patología Digestiva he de agradecer la confianza depositada en este proyecto, que se ha materializado mediante la concesión de la beca sin la cual este trabajo no se hubiese realizado.

No hubiese sido posible efectuar este estudio sin la desinteresada colaboración de unos cientos de ciudadanos ourensanos. A todos ellos muchas gracias.

FINANCIACIÓN:

- 1) Beca de la Academia Médico-Quirúrgica de Ourense (1998).**
- 2) Beca de la Fundación Española de Patología Digestiva (1999).**

Los resultados que aparecen en la presente Memoria de Tesis Doctoral han sido publicados integrando los siguientes artículos de investigación:

1) Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la población general adulta de la provincia de Ourense.

R. Macenlle García, P. Gayoso Diz, R. A. Sueiro Benavides, J. Fernández Seara.

Rev Esp Enferm Dig 2006; 98 (4): 241-248.

2) Factores de riesgo asociados a la infección por *Helicobacter pylori*. Un estudio de base poblacional en la provincia de Ourense.

R. Macenlle García, P. Gayoso Diz, R. A. Sueiro Benavides, J. Fernández Seara.

Rev Esp Enferm Dig 2006; 98 (5): 330-340.

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico.
ADN: ácido desoxirribonucleico.
AG: atrofia gástrica.
AINE: antiinflamatorio no esteroideo.
ARNr: ácido ribonucleico ribosómico.
°C: grado centígrado.
¹³C: carbono 13.
¹⁴C: carbono 14.
cm: centímetro.
cols: colaboradores.
CO₂: dióxido de carbono.
ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.
HLA: antígenos leucocitarios humanos.
H. pylori: *Helicobacter pylori*.
ej: ejemplo.
ELISA: enzimoimmunoanálisis.
IBP: inhibidor de bomba de protones.
IC: intervalo de confianza.
Ig: inmunoglobulina.
Il: interleucina.
Kb: kilobase.
KD: kilodalton.
Kg: kilogramo.
LARA: *en inglés* analizador de proporciones asistido por láser.
MALT: *en inglés* tejido linfoide asociado a mucosas.
mg: miligramo.
µm: micra.
MI: metaplasia intestinal.
ml: mililitro.
mM: milimol.
mm: milímetro.
N: número de casos.
NIH: *en inglés* Instituto Nacional de la Salud.
nm: nanómetro.
OR: odds ratio.
PCR: reacción en cadena de la polimerasa.
ROC: *en inglés* características operativas del receptor.
st: estándar.
TAU: test de aliento con urea.
ufc: unidad formadora de colonias.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
1. Descubrimiento de <i>Helicobacter pylori</i>	5
2. Ureasa gástrica y <i>Helicobacter pylori</i>	9
3. Taxonomía del género <i>Helicobacter</i>	10
4. Características microbiológicas generales de <i>Helicobacter pylori</i>	12
4.1. Hábitat	12
4.2. Morfología y estructura de la pared celular.....	12
4.3. Cultivo microbiológico y sensibilidad a los antibacterianos	13
4.4. Características bioquímicas y análisis genómico	15
4.5. Factores implicados en la virulencia y la patogenicidad	16
5. <i>Helicobacter pylori</i> y su relación con las enfermedades humanas.....	19
5.1. <i>Helicobacter pylori</i> y gastritis crónica	20
5.2. <i>Helicobacter pylori</i> y úlcera péptica	21
5.3. <i>Helicobacter pylori</i> y adenocarcinoma gástrico.....	23
5.4. <i>Helicobacter pylori</i> y linfoma gástrico.....	26
5.5. <i>Helicobacter pylori</i> y dispepsia.....	27
5.6. <i>Helicobacter pylori</i> y antiinflamatorios no esteroideos	29
5.7. <i>Helicobacter pylori</i> y enfermedad por reflujo gastroesofágico.....	31
5.8. <i>Helicobacter pylori</i> y enfermedades no digestivas.....	32
6. Otras especies del género <i>Helicobacter</i> en humanos	33
7. Métodos diagnósticos de la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	35
7.1. Métodos directos	36
7.1.1. Prueba rápida de la ureasa	36
7.1.2. Histología / Tinción de Gram	37
7.1.3. Cultivo microbiológico.....	39
7.1.4. Técnicas de biología molecular	40
7.2. Métodos indirectos	40
7.2.1. Prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 ó 14.....	40
7.2.2. Detección de anticuerpos en suero y sangre total.....	45
7.2.3. Detección de antígenos en heces	47
7.2.4. Otras técnicas de diagnóstico	48
8. Validación y comparación de métodos diagnósticos.....	49
9. Epidemiología de la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	51
9.1. Modo de transmisión de la infección.....	51
9.1.1. Vía fecal-oral	51
9.1.2. Vía gastro-oral	53
9.1.3. Vía oro-oral	54
9.2. Estudios epidemiológicos	55
9.2.1. Prevalencia de la infección en la población general.....	56
9.2.2. Incidencia de la infección	63
9.2.3. Recurrencia de la infección	67
9.3. Factores epidemiológicos asociados a la infección.....	70
9.3.1. Sexo	70
9.3.2. Edad	71
9.3.3. Genética, raza y grupo étnico	74
9.3.4. Talla y peso.....	75
9.3.5. Grupo sanguíneo.....	76

9.3.6. Nivel socioeconómico	76
9.3.7. Número de conviventes	79
9.3.8. Lugar de nacimiento y residencia en la infancia	80
9.3.9. Lugar de residencia como adulto	81
9.3.10. Laboral	82
9.3.11. Dieta	83
9.3.12. Tabaco y alcohol	84
9.3.13. Contacto con animales	85
9.3.14. Convivencia con familiares infectados	86
9.3.15. Convivencia con familiares con úlcera péptica o cáncer gástrico	88
9.3.16. Endoscopia y procedimientos digestivos invasivos	88
9.3.17. Síntomas y enfermedades del tracto digestivo superior	89
9.3.18. Estancia en países de riesgo	89
9.3.19. Consumo de fármacos	90
9.3.20. Enfermedades y alteraciones concomitantes extradigestivas	90
OBJETIVOS	93
PACIENTES Y MÉTODOS	97
1. Objetivos primarios	99
1.1. Diseño	99
1.2. Población	99
1.3. Obtención de la muestra poblacional	99
1.4. Recogida de datos	100
1.4.1. Captación de los participantes	100
1.4.2. Diagnóstico de la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	100
1.4.3. Entrevista médica	101
1.4.4. Definición de variables	102
1.5. Análisis estadístico	106
5.1. Análisis descriptivo	106
5.2. Análisis bivariante	106
5.3. Análisis multivariante	106
1.6. Análisis de individuos no participantes	106
2. Objetivo secundario	105
2.1. Diseño	
2.2. Población	
2.3. Determinación del tamaño muestral	
2.4. Recogida de muestras	
2.5. Análisis estadístico	
RESULTADOS	107
1. Validación de la prueba de aliento con urea carbono 13	109
2. Tasa de participación	114
3. Prevalencia de la infección	115
4. Análisis de factores epidemiológicos	116
4.1. Sexo	116

4.2. Edad.....	117
4.3. Nivel de estudios	119
4.4. Clase social según la profesión del participante.....	121
4.5. Profesión manual / no manual del participante	124
4.6. Clase social según la profesión del cabeza de familia.....	125
4.7. Profesión manual / no manual del cabeza de familia del participante.....	128
4.8. Clase social según la profesión del cabeza de familia en la infancia	129
4.9. Profesión manual / no manual del cabeza de familia del participante en la infancia.....	132
4.10. Dormitorio compartido en la infancia	133
4.11. Cama compartida en la infancia	134
4.12. Emigración	135
4.13. Número de conviventes en la infancia.....	136
4.14. Número de conviventes en la vida adulta	137
4.15. Estancia en institución.....	138
4.16. Lugar de nacimiento y residencia en la infancia	139
4.17. Lugar de residencia como adulto.....	140
4.18. Tipo de agua de consumo.	141
4.19. Consumo de tabaco.....	142
4.20. Consumo de alcohol	143
4.21. Contacto con animales domésticos.....	145
4.22. Antecedente familiar de úlcera péptica	146
4.23. Antecedente familiar de cáncer gástrico.....	147
4.24. Antecedente personal de trastorno digestivo	148
4.25. Endoscopia digestiva alta	149
4.26. Estudio radiológico baritado esófagoduodenal.....	150
4.27. Síntomas actuales del tracto digestivo superior.....	151
4.28. Tipo de síntomas actuales del tracto digestivo superior	152
5. Análisis multivariante.....	154
6. Análisis de individuos no participantes	155
DISCUSIÓN	157
CONCLUSIONES E IMPLICACIONES	175
BIBLIOGRAFÍA	179

INTRODUCCIÓN

Desde que en 1983 se produjo el descubrimiento de la existencia en los seres humanos de la infección causada por *Helicobacter pylori*, se han efectuado en diferentes localizaciones estudios epidemiológicos sobre la misma. Algunos han tenido como finalidad determinar la prevalencia de la infección, identificar factores de riesgo que pudiesen participar en su adquisición y detectar el modo de transmisión. De esta forma, se ha estimado que esta infección afecta al menos al cincuenta por ciento de la población mundial, con mayor prevalencia (80-90%) en los países menos desarrollados y menor prevalencia en los más desarrollados (30-50%). Estas notables diferencias posiblemente puedan explicarse por una mayor facilidad para el contagio de la infección en poblaciones que reúnen ciertas características, como peor higiene y hacinamiento. El mecanismo exacto de transmisión de esta infección se desconoce, probablemente se produzca a través de diferentes rutas, lo que permitiría al microorganismo una enorme capacidad para diseminarse. Se ha estudiado la asociación entre la infección y diversos factores considerados de riesgo para su adquisición, con resultados a menudo inconsistentes, impidiendo establecer definitivamente asociaciones con las variables analizadas. Lo más importante de este descubrimiento es que ha revolucionado el mundo de la Gastroenterología por su implicación en diversas enfermedades digestivas humanas. Ya en la descripción inicial, sus descubridores Warren y Marshall mencionaban el hallazgo casi constante de una gastritis crónica en presencia de la infección, y además apuntaban la posibilidad de su participación en la génesis de enfermedades del estómago como la úlcera péptica o el cáncer. Como resultado de las ulteriores investigaciones efectuadas, se ha demostrado que *Helicobacter pylori* origina en la mucosa gástrica de todos los infectados una gastritis crónica, y en algunos sujetos puede causar úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico o linfoma gástrico. Mientras que para la mayoría de los casos de cáncer gástrico seguimos sin disponer de una terapia curativa, el beneficio logrado para los casos de úlcera péptica ha sido espectacular, pues se ha conseguido una drástica disminución de esta enfermedad, al eliminar la infección mediante un tratamiento médico de fácil administración combinando antibióticos con un inhibidor de la secreción gástrica.

Por tanto, puede afirmarse que en los poco más de 20 años que han transcurrido desde la descripción de *Helicobacter pylori*, el enorme esfuerzo investigador dedicado a su conocimiento se ha traducido en notables avances para la salud. Sin embargo, todavía hay aspectos de este microorganismo y de su relación con los humanos que son desconocidos o no están perfectamente clarificados. Ello justifica la necesidad de continuar efectuando estudios acerca de esta infección, que a buen seguro nos seguirán aportando beneficios.

1. DESCUBRIMIENTO DE *HELICOBACTER PYLORI*

La presencia de bacterias en el estómago de los seres humanos ya era conocida desde finales del siglo XIX. Bottcher y Letulle describieron la presencia de colonias bacterianas en el fondo de úlceras gástricas y en sus márgenes mucosos, y en 1875 consideraron que tales microorganismos serían los responsables de su aparición. Klebs, en 1881, comunicó el hallazgo de microorganismos de tipo "bacillus" libres en el lumen de las glándulas gástricas y entre las células de las glándulas. Además, había apreciado la presencia de un infiltrado inflamatorio, aunque sin realizar ningún comentario sobre su significado. En 1889 Jaworski describió en el sedimento de lavados gástricos microorganismos de morfología espiral, sugiriendo que estas bacterias podrían desempeñar un papel en la patogenia de las enfermedades gástricas. Sin embargo, esta hipótesis bacteriana no tuvo aceptación en la época. También a finales del siglo XIX, investigadores como Bizzozero o Salomon, comunicaron el hallazgo de bacterias espirales en el estómago de diferentes animales. En la mucosa gástrica de perros, Bizzozero encontró microorganismos espirales en las glándulas y en el citoplasma de células parietales, sin atribuir a su observación relevancia clínica alguna. Similares microorganismos fueron detectados por Salomon en la mucosa gástrica de perros, gatos y ratas, no consiguiendo su demostración en humanos. Además, realizó experimentos tratando de transmitir las bacterias entre diversos animales, a los que administraba moco gástrico por vía oral, consiguiendo finalmente el éxito con ratones. De principios del siglo XX proceden descripciones de autores como Krienitz ó Luger, que identificaron bacterias espirales en estómagos humanos con carcinoma, sin considerar una relación causal. Por otra parte, Rosenow consiguió inducir la aparición de úlceras gástricas en animales de experimentación a los que inoculaba estreptococos. También se dedicaron con entusiasmo a estudiar las bacterias gástricas investigadores de prestigio como Dragstedt, Edkins y Hoffman. El primero llegó a la conclusión de que las bacterias, procedentes del tracto alimentario, colonizaban la mucosa gástrica tras haberse formado las úlceras, y que por lo tanto no jugaban un papel sustancial en la etiología de la enfermedad (citado por Modlin y Sachs, 1998).

Freedberg y Barron (1940) se propusieron detectar las bacterias en muestras de sujetos vivos, para determinar si formaban parte de la flora habitual gástrica, o si por el contrario, se trataba de microorganismos saprofíticos que invadían la mucosa gástrica tras la muerte o en la agonía. Para ello obtuvieron muestras de 35 sujetos sometidos a cirugía gástrica, 19 con carcinoma, 14 con úlcera duodenal y 2 con úlcera gástrica, que estudiaron empleando tinciones de hematoxilina-eosina e impregnaciones de plata. Tuvieron éxito en 13 casos (37,1%), en el 47,3% de los carcinomas, el 100% de las úlceras gástricas y solamente el 14,2% de las úlceras duodenales. Mencionan la enorme dificultad para su detección debido a su escaso número, precisando del examen cuidadoso de múltiples muestras. Concluyeron que no les parecía probable que estas bacterias formasen parte de la mucosa gástrica normal, y que no había evidencia de que tuviesen un significado patogénico. En la discusión de este artículo, el Dr. Gorham propone continuar investigando la participación de estos microorganismos como factor de cronicidad de la úlcera péptica o como factor etiológico. También con la intención de determinar si estas bacterias se encontraban habitualmente en la mucosa gástrica,

Palmer (1954) estudió biopsias gástricas de 1000 adultos vivos, aproximadamente un quinto de los cuales eran controles sanos o sujetos sin enfermedad gástrica conocida. La mayoría de las muestras analizadas procedían del fundus gástrico, obtenidas por la técnica de aspiración con tubo. Utilizando la tinción de hematoxilina-eosina, en ninguna de las 1180 muestras estudiadas se pudo reconocer alguna estructura de tipo espiral. Tal hallazgo le llevó a concluir que las bacterias espirales no formaban parte del cuadro histológico de la mucosa gástrica humana, y que su aparición sería un proceso que acontecería ``*postmortem*'' o durante la agonía, procediendo de la cavidad oral. Postuló además, que ciertas enfermedades gástricas podrían potenciar esta contaminación.

La repercusión de este artículo fue enorme, pues la hipótesis de la contaminación fue ampliamente aceptada por la comunidad científica internacional, desapareciendo durante dos décadas casi totalmente el interés por el estudio de su posible papel en el desarrollo de las enfermedades digestivas. Renace este interés con Steer quien describe junto con Colin-Jones (1975) la presencia de bacterias Gram-negativas en la superficie de la mucosa del estómago en el 80% de 50 pacientes con úlcera de este órgano. También establecieron su asociación con cambios histológicos gástricos, obteniendo mediante cultivo de las muestras *Pseudomona aeruginosa*, posiblemente un contaminante del endoscopio, pues el examen de las figuras que aparecen en el artículo muestra bacterias de morfología espiral, una forma no descrita para representantes del género *Pseudomona*.

En 1981 el anatomopatólogo Robin Warren y el gastroenterólogo Barry Marshall, del Royal Perth Hospital de Australia, comienzan a investigar las bacterias espirales gástricas que habían atraído la atención de Warren desde 1979. Efectuaron un estudio prospectivo con la inclusión de 100 pacientes remitidos para la realización de una gastroscopia, de los que tomaron biopsias del antro para estudio histológico y cultivo. Con la utilización de técnicas de cultivo para *Campylobacter* consiguieron aislar las bacterias, contando con un poco de suerte. Inicialmente las placas de cultivo eran desechadas si tras dos días no había crecimiento, pero durante las vacaciones de Semana Santa algunas placas permanecieron en la estufa 5 días, y fue entonces cuando encontraron numerosas colonias de bacterias a las que habían denominado ``organismos similares a *Campylobacter*''. De esta manera, lograron cultivar las bacterias en muestras de 11 pacientes (Marshall, 1988).

Este hallazgo lo comunicaron por separado en dos cartas publicadas bajo el mismo título. Warren (1983) menciona que en la mitad de los pacientes sometidos a gastroscopia con toma de biopsias se encuentran la colonización bacteriana gástrica y cambios histológicos asociados. Describe la presencia de las bacterias en la proximidad de la superficie del epitelio gástrico, con distribución continua, parcheada o focal, haciendo hincapié en la difícil detección con la tinción de hematoxilina-eosina, pero no con técnicas de tinción con plata. Otro aspecto que comenta es la asociación con la gastritis crónica, pues cuando ésta no se detecta es raro encontrar las bacterias, y al contrario, cuando se detecta es frecuente hallar las bacterias. También destaca el parecido de las bacterias con *Campylobacter jejuni*, y resalta su desconocimiento por parte de clínicos y patólogos, así como la ausencia de su descripción en dos grandes estudios sobre microbiología gástrica. Propugna finalmente que se investiguen su naturaleza y su trascendencia. Por su parte,

Marshall (1983) menciona las condiciones con las que han conseguido su aislamiento y describe su morfología. Por su asociación con la inflamación gástrica, sugiere que podrían jugar un papel en la etiopatogenia de enfermedades gástricas, como la úlcera péptica y el cáncer. Ambos mencionan que las características morfológicas y bioquímicas que presentan tales bacterias, no permiten clasificarlas dentro de alguna especie ya conocida.

Este descubrimiento, presentado en el Segundo Congreso Internacional sobre infecciones por *Campylobacter* celebrado en 1983, fué acogido con escepticismo, aunque despertó nuevamente el interés de otros investigadores, en principio más microbiólogos e histopatólogos que gastroenterólogos. Tras corroborarse la veracidad de los hallazgos de Warren y Marshall, se inició una creciente labor investigadora a nivel mundial para conocer más detalladamente este tipo de microorganismos. Cuando las bacterias estuvieron disponibles para ser cultivadas y analizadas en profundidad, se comprobó que reunían características del género *Campylobacter*, esto es, forma curvada, requerimientos microaerofílicos de cultivo, no eran sacarolíticas, y el contenido de guanina y citosina de su ácido desoxirribonucleico (ADN) era bajo, de 29-38 moles %. Inicialmente se tomó la decisión de incluirlas en el género *Campylobacter*, y por su localización en el antro gástrico, cerca del píloro, recibieron el nombre de *Campylobacter pyloridis*. Posteriormente se puntualizó que el nombre latinizado gramaticalmente correcto era *Campylobacter pylori*, y así en la literatura podemos encontrar referencias con ambas denominaciones. Su morfología espiral con múltiples flagelos con vaina, difería de la presentada por los representantes del género *Campylobacter*, pues éstos últimos portan un flagelo polar sin vaina (Skirrow, 1994); además se encontraron diferencias en los perfiles de ácidos grasos celulares y en las quinonas respiratorias (Goodwin y Worsley, 1993). El análisis del genoma bacteriano, principalmente de las secuencias 16S del ácido ribonucleico ribosómico (16S ARNr), permitieron a Goodwin y cols. (1989) confirmar el hallazgo de un nuevo género bacteriano, que se ha denominado *Helicobacter*, que en griego significa bacteria espiral.

En el año 2005, Robin Warren y Barry Marshall han sido distinguidos con el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), considerado como el avance más significativo en las enfermedades gastroduodenales del siglo XX (Ernst, 2006; Rico, 2006). En la historia de los premios Nobel, es la tercera ocasión que este galardón se concede por el descubrimiento de una bacteria (Mégraud, 2007).

2. UREASA GÁSTRICA Y *HELICOBACTER PYLORI*

Luck y Seth (1924) describieron la presencia de la enzima ureasa en la mucosa gástrica de animales y humanos, atribuyendo su presencia a la producción por parte de las células epiteliales del estómago. Fitzgerald y Murphy (1950) estudiaron la ureasa gástrica de estómagos resecados de humanos con úlcera péptica, y creyeron que actuaba con efecto protector de la mucosa, neutralizando los iones hidrógeno con el amonio producido al metabolizar la urea. Lieber y LeFevre (1950) comprobaron la desaparición de la ureasa tras la administración de tetraciclina, hecho indicativo de un origen bacteriano. Unos años después, Delluva y cols. (1968) demostraron este origen al comprobar la ausencia de ureasa gástrica en animales libres de bacterias.

Después del hallazgo de *H. pylori*, Langenberg y cols. (1984) descubrieron que la ureasa gástrica procedía de tales bacterias. Gracias a esta enzima, las bacterias rompen la urea y se generan iones amonio y dióxido de carbono (CO₂), el amonio puede captar hidrogeniones para formar amoníaco y a esta capacidad se debe el que puedan sobrevivir en un ambiente tan ácido, demasiado hostil para la mayoría de los microorganismos (Marshall, 1988). Esta enzima funciona en condiciones óptimas a 2 diferentes valores de pH, 7,2 y 3, y ejerce su función principalmente a nivel intracelular, donde los iones amonio actúan como tampón sobre los hidrogeniones que alcanzan el citoplasma del microorganismo (Ernst, 2006). La urea está presente en el jugo gástrico a una concentración de 1-2 mM, adonde llega por difusión a través del epitelio sin la existencia de ningún transportador específico como hay en el riñón o en los glóbulos rojos (Weeks, 2000).

La ureasa consta de dos subunidades proteicas y lleva níquel en su composición. La mayor parte de esta enzima se encuentra en el citoplasma celular y un 10% aproximadamente aparece en la superficie bacteriana (Goodwin y Worsley, 1993; Weeks, 2000). *H. pylori* sintetiza ureasa de manera constitutiva y dedica hasta un 15% del esfuerzo de síntesis proteica en la producción de esta enzima, un indicador de su importancia (Weeks, 2000). La subunidad B tiene capacidad para ligarse con el receptor CD74, situado en la superficie de las células epiteliales gástricas, una interacción que activa la producción de interleucina (IL)-8 e induce el factor nuclear NF-kappaB, como han demostrado Beswick y cols. (2006).

3. TAXONOMÍA DEL GÉNERO *HELICOBACTER*

Filogenéticamente el género *Helicobacter* pertenece a la clase Epsilonproteobacteria (Garrity, 2005). La especie tipo, *Helicobacter pylori*, fue inicialmente incluida en el género *Campylobacter*. Sin embargo, mediante el análisis de las secuencias 16S del ARNr se pudo comprobar la divergencia con otras especies de *Campylobacter*, y de este modo confirmar el hallazgo de un nuevo género bacteriano (Goodwin, 1989).

Reino bacteria

Phylum Proteobacteria

Clase Epsilonproteobacteria (Garrity, G.M., Bell, J.A., Lilburn, T., 1991)

Orden Campylobacteriales (Garrity, G.M., Bell, J.A., Lilburn, T., 1991)

Familia 1: Campylobacteraceae (Vandamme y De Ley, 1991)

Género tipo: *Campylobacter* (Sebald y Veron, 1963; enmendado por Vandamme, Falsen, Rossau, Hoste, Segers, Tytgat, De Ley, 1991)

Especie tipo: *Campylobacter fetus* (Smith y Taylor, 1919; enmendado por Sebald y Veron, 1963; enmendado por Vandamme, Falsen, Rossau, Hoste, Segers, Tytgat, De Ley, 1991)

Familia 2: Helicobacteraceae (Garrity, G.M., Bell, J.A., Lilburn, T., 1991)

Género tipo: *Helicobacter* (Goodwin, Armstrong, Chilvers, Peters, Collins, Sly, McConell, Harper, 1989; enmendado por Vandamme, Falsen, Rossau, Hoste, Segers, Tytgat, De Ley, 1991)

Especie tipo: ***Helicobacter pylori*** (Marshall, Royce, Annear, Goodwin, Pearman, Warren, Armstrong, 1984; enmendado por Goodwin, Armstrong, Chilvers, Peters, Collins, Sly, McConell, Harper, 1989)

Además de *H. pylori*, al principio se incluyó en este género a *H. mustelae*, aislado de la mucosa gástrica de los hurones (Goodwin y Worsley, 1993). Posteriormente se han ido descubriendo nuevas especies de *Helicobacter*, adaptadas para sobrevivir en distintos hospedadores animales, mamíferos y aves, tal que hoy en día su número supera la veintena y sigue aumentando al irse descubriendo nuevas especies, algunas pendientes de validación, como *H. cynogastricus*, *H. anseris* y *H. brantae* (On, 2001; Solnick y Shauer, 2001; On, 2005; Shen, 2005; Fox, 2006; Scavizzi y Raspa, 2006; Van den Bulck, 2006). Hay especies que afectan a diferentes animales, en ocasiones también a humanos, al igual que *H. pylori* en ocasiones se ha aislado de hospedadores no humanos (Cover, 1997a; Marshall, 2002). Estas nuevas

especies no son exclusivamente gástricas, pues muchas tienen su hábitat en el intestino o en el hígado, y su presencia se ha asociado con diversas alteraciones, como gastritis, hepatitis o enteritis (O'Rourke, 2001). Por ejemplo, *H. bilis* y *H. hepaticus*, dos especies tolerantes a la bilis, causan en roedores hepatitis crónica, y una especie de *Helicobacter* parece ser responsable de la inducción de una enfermedad inflamatoria crónica intestinal tipo colitis ulcerosa en el tamarindo, un semiprimate (Wadström y Ljungh, 2002).

La mayoría de las especies del género *Helicobacter* actualmente reconocidas y sus hospedadores se muestran en la Tabla I.

Tabla I. Diferentes especies del Género *Helicobacter* (Solnick y Shauer, 2001; Marshall, 2002; Versalovic, 2003; On, 2005).

ESPECIE	HOSPEDADOR HABITUAL	UBICACIÓN PRINCIPAL
<i>H. bizzozeronii</i>	Humano, perro, gato, primate	Estómago
<i>H. canis</i>	Humano, perro, gato	Intestino
<i>H. canadensis</i>	Humano	Intestino
<i>H. cinaedi</i>	Humano, hamster, macaco	Intestino
<i>H. fennelliae</i>	Humano	Intestino
<i>H. pullorum</i>	Humano, pollo	Intestino
<i>H. pylori</i>	Humano, macaco, gato	Estómago
<i>H. aurati</i>	Hamster	Intestino
<i>H. nemestrinae</i>	Macaco	Estómago
<i>H. acinonychis</i>	Chimpancé	Estómago
<i>H. bilis</i>	Ratón, perro, rata	Intestino
<i>H. cholecystus</i>	Hamster	Hígado
<i>H. felis</i>	Perro, gato	Estómago
<i>H. hepaticus</i>	Ratón	Intestino
<i>H. mesocricetorum</i>	Hamster	Intestino
<i>H. muridarum</i>	Ratón, rata	Intestino
<i>H. mustelae</i>	Hurón, visón	Estómago
<i>H. pametensis</i>	Aves	Intestino
<i>H. rodentium</i>	Ratón	Intestino
<i>H. salomonis</i>	Perro	Estómago
<i>H. trogonum</i>	Rata	Intestino
<i>H. typhlonius</i>	Ratón	Intestino
<i>H. ganmani</i>	Ratón	Intestino

4. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS GENERALES DE *HELICOBACTER PYLORI*.

4.1. Hábitat

H. pylori es una bacteria que posee una capacidad única, la de poder persistir dentro del ambiente extremadamente ácido del estómago, una barrera efectiva para impedir la colonización gástrica por la mayoría de las especies bacterianas (Peek, 2003). Estos microorganismos se encuentran primordialmente libres en el moco gástrico, localizándose también en la superficie de las células epiteliales o en el intersticio celular. Predomina la localización antral y suelen alcanzar una densidad de 10^6 unidades formadoras de colonias (ufc) por gramo de tejido (Chan, 1992; Sahay y Axon, 1996; Cover, 1997a). Este microorganismo crece mal, o no lo hace, en casos de atrofia gástrica, metaplasia intestinal en el estómago y reflujo biliar, esto último por la acción inhibitoria que las sales biliares ejercen sobre las bacterias (de Rafael, 1995). Si bien la mucosa gástrica es su lugar de asentamiento habitual, también se han aislado de saliva, placa dental, heces, recto, sangre y secreciones respiratorias en caso de neumonía postaspiración (de Rafael, 1995).

El análisis genético ha permitido comprobar que un individuo puede albergar en su estómago cepas distintas (el 14% de los infectados poseen múltiples genotipos), identificar diferencias entre las cepas aisladas en individuos de distintos continentes y demostrarse que las cepas de Latinoamérica guardan mayor similitud con las de Asia que con las de Europa. Este último hecho contradice una hipótesis que consideraba que *H. pylori* procedente de los colonizadores españoles había también colonizado a los nativos centroamericanos y sudamericanos, y favorece la teoría de la migración de pueblos asiáticos a través de Alaska hacia América hace más de 10.000 años (Blaser, 1999; Covacci, 1999; Scholte, 2002).

H. pylori vive en la capa de moco que recubre al epitelio gástrico, un nicho ecológico con un pH ácido, un recambio celular elevado y un movimiento peristáltico continuo con una baja tensión de oxígeno (Cantón, 1995). Este microorganismo puede atravesar las uniones intercelulares, probablemente por la expresión de moléculas que ligan proteínas séricas y de la matriz extracelular del hospedador y se considera rara la invasión celular (Dubreuil, 2002).

4.2. Morfología y estructura de la pared celular

H. pylori es un bacilo Gram-negativo corto, espiral o en forma de S, con una longitud de 2,5 a 4,0 μm y de 0,5 a 1,0 μm de ancho. Cultivadas *in vitro* son menos espirales, asemejándose más a bacilos curvados, aunque en ocasiones aparecen con otras morfologías (rectas, esféricas, en ``U'' o en ``V'') (Goodwin y Worsley, 1993; Hirschl, 1998). En los cultivos viejos predominan las formas cocoides, existiendo controversia acerca de la viabilidad de estas formas, pues hay datos que indican que son la manifestación morfológica de la muerte celular, no pudiendo excluirse que

existan distintos tipos de formas cocoides, puesto que se ha comprobado que formas cocoides no cultivables en medios artificiales son capaces de colonizar la mucosa gástrica de ratones tras su inoculación por vía oral (Goodwin, 1993; Hirschl, 1998; Sahay y Axon, 1996).

Son microorganismos móviles, normalmente con 4 a 6 flagelos polares envainados, de 2,5 μm de largo y 30 nm de grosor, cada uno insertado en el cuerpo de la bacteria mediante un disco de 90 nm (Goodwin y Worsley, 1993; On 2005). Posiblemente la función de la vaina es la de proteger del ácido gástrico al filamento flagelar. La flagelina, proteína mayoritaria de sus flagelos, de 53 KD, es similar a la de *Campylobacter* (de Rafael, 1995). Estudios acerca de la superficie externa de *H. pylori* usando ácido tánico, han revelado que presenta una estructura de glicocálix de unos 40 nm de grosor y pilli de 2 nm, que permiten la adherencia a las microvellosidades del epitelio gástrico (Goodwin y Worsley, 1993; de Rafael, 1995). La pared celular posee un número variable de proteínas de membrana, con tamaños que oscilan entre márgenes estrechos según la técnica utilizada para su extracción y visualización. La electroforesis de estas proteínas en geles de poliacrilamida revela 3 bandas principales de 54-57, 61-62 y 64 KD y otras secundarias de 24,5, 28, 33 y 84 KD. Asimismo, la pared celular presenta un lipopolisacárido con diferentes conformaciones debido a la variabilidad en los componentes polisacáridos (de Rafael, 1995).

4.3. Cultivo microbiológico y sensibilidad a los antibacterianos

El éxito en el cultivo de *H. pylori* está influenciado por el manejo de las muestras, generalmente biopsias gástricas. Diversos agentes usados durante la endoscopia pueden ser tóxicos para el microorganismo, como la benzocaína, la simeticona y el glutaraldehído (Goodwin y Worsley, 1993). *H. pylori* es sensible a las condiciones ambientales, por lo que el procesamiento de las muestras debe realizarse con rapidez o en su defecto utilizar un medio de transporte. Los microorganismos permanecen viables durante unas 5 horas cuando la muestra se conserva en suero salino a 4 °C, o durante más de 24 horas si se emplean medios de transporte como caldo de tioglicolato, infusión de cerebro-corazón, caldo de Brucella o el medio Stuart. También se ha obtenido éxito remitiendo las biopsias en un tubo en seco para que sean procesadas en menos de una hora. Si las biopsias se congelan a -70 °C, se pueden conservar varios meses y posteriormente conseguirse unos resultados similares a los obtenidos con la siembra inmediata (Goodwin y Worsley, 1993; de Rafael, 1995; Gisbert, 2000).

Para obtener el crecimiento de los microorganismos se pueden utilizar medios de cultivo no selectivos como agar infusión cerebro-corazón, Columbia agar o *Brucella* agar, con algún suplemento, como un 5-10% de sangre de caballo o carnero, hemoglobina, albúmina o emulsión de yema de huevo (de Rafael, 1995). También han demostrado su utilidad distintos medios selectivos como los de Skirrow o Dent (Oxoid, Gran Bretaña), describiéndose muy buenos resultados con el *Pylori* agar (bioMerieux, Francia) (Wee, 1991; Goodwin y Worsley, 1993). Algunos autores

recomiendan emplear a la vez dos medios diferentes, uno selectivo y otro no selectivo, por ser superiores los resultados obtenidos (de Rafael, 1995).

Se requieren condiciones de microaerofilia (5-7% de oxígeno y 5-10% de CO₂) y una temperatura óptima de 35-37 °C, a un pH del 5,5 al 8,5 dependiendo del medio. Son necesarios al menos tres días de incubación para obtener crecimiento en medio sólido, aunque se recomienda que el período de incubación sea al menos de 7 días. Se obtienen colonias circulares (1-2 mm) de aspecto convexo y translúcido (Goodwin y Worsley, 1993; de Rafael, 1995). La confirmación del diagnóstico se establecerá por las características del microorganismo: Gram-negativo y catalasa, oxidasa y ureasa positivos (Gisbert, 2000; On, 2005).

H. pylori es sensible *in vitro* a un gran número de antibióticos, pero este hecho no se corresponde con su eficacia *in vivo*. Debido a la ausencia de criterios estandarizados, durante bastante tiempo la sensibilidad de *H. pylori* a diferentes agentes antimicrobianos se ha determinado empleando diferentes metodologías. Se han usado las técnicas de difusión con disco, dilución con agar, microdilución y el método del epsilómetro (E-test), así como diferentes medios de cultivo, condiciones de incubación y puntos de corte de resistencia y sensibilidad (de Rafael, 1995; López-Brea, 1995). Los resultados obtenidos en diferentes estudios con distinta metodología, muestran en algunas ocasiones pocas diferencias, mientras que en otras se aprecian notables discrepancias, que se han atribuido a factores como la inestabilidad en la resistencia primaria, la preincubación anaeróbica o la presencia de distintas subpoblaciones (de Rafael, 1995; Toro, 2001; McNulty, 2002). Ha sido en los últimos años cuando se han publicado normas por parte del Comité Nacional para la Estandarización del Laboratorio Clínico de Estados Unidos, recomendándose el método de dilución en agar, el agar Mueller-Hinton suplementado con sangre de carnero como medio de cultivo y la incubación a 35 °C en un ambiente de microaerofilia durante 3 días (Pérez-Trallero y Montes, 2001).

Con los betalactámicos se aprecia habitualmente buena actividad *in vitro*, siendo la penicilina y la amoxicilina los que presentan mayor actividad. Este último agente se ha usado con preferencia frente a otros betalactámicos por su mayor estabilidad en medio ácido (de Rafael, 1995), y forma parte del régimen terapéutico recomendado en nuestro país para la erradicación de *H. pylori*, junto con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y otro antibiótico, claritromicina o metronidazol (Sáinz, 1999). La resistencia del microorganismo a la amoxicilina se ha descrito muy rara vez, y ha sido del 1,4% en un metaanálisis llevado a cabo en Estados Unidos (Meyer, 2002).

Con respecto a la resistencia primaria al metronidazol y a la claritromicina, en una revisión sistemática de los estudios españoles que han evaluado este aspecto, se ha observado que las cifras varían notablemente de unos estudios a otros. Se ha detectado una prevalencia media para el metronidazol del 26%, un resultado parecido tanto al 27,5% descrito en un estudio multicéntrico europeo de 1991, como al 25% estimado en Estados Unidos. Para la claritromicina, la prevalencia media de resistencia en España ha sido del 6,7%. Globalmente, las tasas de resistencia a claritromicina en el mundo oscilan entre el 0% y el 15%, en Estados Unidos oscilan entre el 7% y el 14%, y en Europa se ha descrito un gradiente norte-sur, con unas

cifras en los países del norte (en torno al 3%) inferiores a las de los países mediterráneos como Francia e Italia (10-15%) (Gisbert y Pajares, 2001a).

Es posible aplicar técnicas de biología molecular para el estudio de la resistencia a la claritromicina. Los macrólidos actúan uniéndose a los ribosomas, y se ha demostrado que mutaciones puntuales en el gen 23S ARNr determinan una reducción en tal unión y consecuentemente confieren resistencia al antibiótico. Mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se puede evaluar la presencia de las mutaciones implicadas en una cepa de *H. pylori*, existiendo una buena correlación de los resultados con los hallados con las técnicas mencionadas previamente (Monteiro y Mégraud, 1998; Alarcón, 2000; Pan, 2002).

4.4. Características bioquímicas y análisis genómico

Para *H. pylori* resultan positivas las pruebas bioquímicas de catalasa, oxidasa, ureasa, fosfatasa alcalina, ADNasa, leucina, gamma-glutamyl-aminopeptidasa y arginina arilamidasa, y negativas la hidrólisis del hipurato, la hidrólisis de indoxilacetato y la reducción de nitratos (Goodwin y Worsley, 1993; Pérez-Trallero y Montes, 2001). En raras ocasiones se aíslan mutantes defectivos en la producción de ureasa y catalasa, por lo que en estos casos es necesario acudir a otras técnicas para la identificación del microorganismo. Este hecho parece estar relacionado con factores nutricionales asociados a los medios de cultivo empleados en su aislamiento (de Rafael, 1995). Descritas al principio como bastante inactivas metabólicamente, estudios posteriores comenzaron a mostrar diferentes vías metabólicas utilizadas por estas bacterias, capaces de emplear vías aerobias y anaerobias al mismo tiempo. Pueden usar glucosa para la síntesis de pentosas y generar fuerza reductora a través del ciclo de la pentosa, pudiendo usarla también por la vía de Entner-Doudoroff. Muestran características comunes a muchas bacterias anaerobias, disponiendo de piruvato y flavodoxina oxidorreductasa para generar acetil-coenzima A a partir del piruvato. Además, el fumarato puede actuar como un aceptor terminal de electrones en la fosforilación oxidativa, y se ha puesto de manifiesto un ciclo de Krebs ramificado (Hirschl, 1998; On, 2005).

Se han obtenido las secuencias completas del genoma de dos cepas de *H. pylori*, la cepa 26695 y la cepa J99 (Tomb, 1997; Alm, 1999). El genoma está incluido en un cromosoma circular compuesto por 1.667.867 pares de bases en el primer caso, y 1.643.831 en el segundo; un genoma pequeño, propio de bacterias especializadas en vivir en un único ambiente, del cual hasta un 40% de los genes codifican productos de función desconocida, sugiriéndose que probablemente se dedican a garantizar la supervivencia en el medio ácido gástrico (Tomb, 1997; Covacci, 1999; Marshall, 2002). La comparación de las secuencias genómicas de las cepas 26695 y J99, han revelado la presencia de varias regiones con un contenido en guanina y citosina que difiere del resto del genoma de *H. pylori*, lo que sugiere la existencia de ADN adquirido de otras especies. Una de estas regiones se conoce como isla de patogenicidad *cag*, y la otra se ha denominado "región de plasticidad" (Lu, 2005). Es un microorganismo que muestra una enorme diversidad genética, lo que refleja que es una especie antigua y que millones de generaciones bacterianas

han crecido en un nicho relativamente aislado como es el estómago humano (Cover, 1997b).

4.5. Factores implicados en la virulencia y la patogenicidad

La infección genera una respuesta inflamatoria local caracterizada por la infiltración del epitelio gástrico por neutrófilos, linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, produciendo un daño tisular permanente de diversa magnitud. Se han identificado diversos factores implicados en la patogenicidad y virulencia del microorganismo así como en su prolongada persistencia, de entre los que destacan la motilidad, las actividades ureasa y catalasa, la adhesión al moco y epitelio gástrico y las toxinas VacA y CagA (Elizalde y Panés, 1998; Covacci, 1999; Marshall, 2002; Dubreuil, 2002; Elizalde, 2004; Clyne, 2007).

La motilidad es un factor fundamental para la colonización de la mucosa gástrica, conseguida gracias a la morfología espiral y a la presencia de flagelos polares, habiéndose comprobado en cerdos gnotobióticos que variantes no flageladas no son capaces de realizar tal colonización. Se han descrito variantes alélicas en los genes que codifican la flagelina, lo que podría comportar diferencias en motilidad entre distintas cepas. Se han descrito hasta 40 proteínas relacionadas con la regulación, la secreción y el ensamblaje de la estructura flagelar (Elizalde y Panés, 1998; Covacci, 1999; Elizalde, 2004). La ureasa, localizada en el citosol y la membrana bacteriana, permite producir amoníaco a partir de la urea y crear un microambiente relativamente alcalino que protege a las bacterias de la agresividad del ácido gástrico. Además, posee una elevada capacidad inmunógena, y podría actuar como quimiotáctico para los leucocitos, y activar los monocitos y los neutrófilos, promoviendo la formación y liberación de radicales libres de oxígeno que contribuirían a amplificar y perpetuar la respuesta inflamatoria local. Inicialmente considerada esencial para la colonización, se han aislado bacterias no productoras de ureasa de pacientes con gastritis crónica, y se ha demostrado su capacidad de colonizar el estómago de animales de experimentación (gerbilos mongoles) (Elizalde y Panés, 1998; Suzuki, 1999). La actividad catalasa confiere capacidad de protección ante la acción de radicales libres de oxígeno, especialmente peróxido de hidrógeno, generado por los neutrófilos en la mucosa gástrica (Elizalde y Panés, 1998). La adhesión se ve favorecida por varias moléculas, incluyendo lípidos, gangliósidos y carbohidratos sulfatados, entre las que sobresalen las proteínas BabA y SabA. La adhesina BabA se liga a los antígenos Lewis-b presentes en la mucina gástrica MUC5AC y en las células gástricas epiteliales (Covacci, 1999; van de Bovenkamp, 2002), y la adhesina SabA se liga a los antígenos Lewis-x expresados durante la inflamación crónica (Dhar, 2003). La unión de las bacterias al epitelio conlleva la aparición de modificaciones en el citoesqueleto de las células epiteliales, e induce la secreción de Il-8, que desempeña un papel importante en la respuesta inflamatoria asociada a la colonización por *H. pylori* (Elizalde, 2004).

La proteína VacA, o citotoxina vacuolizante, está codificada por el gen *vacA*, presente en todas las cepas de *H. pylori*, existiendo variantes alélicas que afectan a la región *s* (codifica el péptido señal) y a la región *m* (central) de la proteína.

Aproximadamente la mitad de las cepas de *H. pylori* sintetizan esta toxina, que induce la vacuolización citoplasmática de las células epiteliales, pudiendo también causar apoptosis de las mismas, así como alteración en las uniones intercelulares y en la activación de los linfocitos T. Para la región *s* existen los alelos *s1* y *s2*, con los subtipos *s1a*, *s1b* y *s1c*, mientras que para la región *m* existen los alelos *m1* y *m2*, con los subtipos *m2a* y *m2b*. En general, las cepas *s1/m1* y *s1/m2* producen cantidades altas o moderadas de la toxina, mientras que las *s2/m2* no la producen o lo hacen en baja cuantía (Quintero y Salido, 1998; van Doorn 1999; Boncristiano, 2003; Cover, 2003; Dhar, 2003; Elizalde, 2004). En ratones se ha identificado un receptor para esta toxina que media las señales que provocan ulceración gástrica, el receptor tipo Z de la proteína tirosinfosfatasa (Fujikawa, 2003). Adicionalmente, esta citotoxina induce una respuesta inmunológica al estimular la liberación de citocinas por los mastocitos (de Bernard, 2005). Se puede detectar la presencia de anticuerpos anti-VacA en suero, pero no existe una buena correlación entre su existencia y la actividad vacuolizante *in vitro* (Santolaria, 2001a).

La proteína CagA es codificada por el gen *cagA* (gen asociado a citotoxicidad), incluido en un segmento de unas 40 Kb conocido como región *cag*, una isla de patogenidad constituida por más de 30 genes que proporcionan mayor agresividad a las cepas que lo poseen, causando mayor infiltrado inflamatorio en la mucosa gástrica y mayor riesgo de desarrollar enfermedades digestivas. Al menos así lo parece en Occidente, pues en Asia hasta un 90% de las cepas lo poseen, con independencia de la evolución clínica ulterior. Esta isla de patogenidad ha sido adquirida por transferencia horizontal, desconociéndose el organismo de procedencia, y mantiene un contenido en guanina y citosina distinto al propio de *H. pylori* como marca del microorganismo donante. Codifica un sistema de secreción tipo IV que deriva de una estructura flagelar antigua, usada ahora para constituir un túbulo a través del cual la proteína *cagA* se transfiere a la célula epitelial del hospedador, para que una vez en su interior altere su citoesqueleto y con ello refuerce la adhesión y supervivencia de *H. pylori*. Esta isla también contiene genes que inducen la producción de IL-8 por parte de las células epiteliales, y experimentos *in vitro* han mostrado su capacidad para inducir los protooncogenes *c-fos* y *c-jun*. La IL-8 atrae neutrófilos que migran desde los capilares y emergen entre las células epiteliales, pudiendo participar en la producción de la úlcera péptica a través de la liberación de diversas sustancias (Covacci, 1999; Santolaria, 2001a; Marshall, 2002; Hsu, 2002; Dhar, 2003; Elizalde, 2004; Kim, 2006). Las cepas con esta isla de patogenidad también inducen la síntesis de metaloproteinasas de matriz en las células epiteliales gástricas a través de las quinasas JNK y ERK, que participan en el proceso de degradación y remodelación de la mucosa gástrica (Krueger, 2006). El gen *cagA* no es un fiel marcador de toda la isla, pues hay cepas *cagA*⁺ con delecciones en la secuencia de la isla y, de igual forma, cepas *cagA*⁻ que sí poseen otros loci de la isla (Domingo, 1999). Al igual que la anterior, esta toxina también induce una respuesta inmune en el individuo infectado, y también se han desarrollado pruebas serológicas para detectar en sangre total la presencia de anticuerpos anti-CagA (Santolaria, 2001a).

Entre otros factores que también se han implicado en la virulencia estarían los genes *iceA*, *oipA*, *dupA* y la proteína NAP, una proteína activadora de neutrófilos de

150 KD, que promueve la adhesión de polimorfonucleares a las células epiteliales (Covacci, 1999; Dhar, 2003; Santos, 2003; Lu, 2005; Polenghi, 2007).

Podemos decir que tras el entusiasmo inicial puesto en la investigación de estos y otros factores que podrían ayudar a identificar a los sujetos de riesgo de padecer complicaciones asociadas a la infección, ninguno ha demostrado ser un fiel marcador de las mismas para poder aplicarlo a la práctica clínica diaria, y más bien parece que sería la presencia de varios de estos factores actuando sinérgicamente, los que situarían a un individuo en situación de mayor o menor riesgo (Yamaoka y Graham, 2000; Zambon, 2003). El genotipo de *H. pylori* parece ser también importante para la aplicación de la terapia, pues según algunos estudios, las cepas menos virulentas (VacA s2/CagA negativas), son más difíciles de erradicar, y podrían requerir de una duración más prolongada del tratamiento (Scholte, 2002).

5. *HELICOBACTER PYLORI* Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES HUMANAS

El descubrimiento de *H. pylori* ha supuesto una revolución en la Gastroenterología. En el corto período de tiempo transcurrido desde su aislamiento, el avance experimentado en el conocimiento de la biología y la fisiopatología de la bacteria ha sido enorme, habiéndose demostrado que constituye la principal causa de la gastritis crónica y es un factor necesario para el desarrollo de otras enfermedades digestivas (Boixeda, 1995a). Warren y Marshall, sus descubridores, ya sospecharon que este microorganismo podría desempeñar un papel relevante en la etiopatogenia de las enfermedades del tracto digestivo superior. En la publicación en que dieron a conocer su aislamiento, Warren (1983) establecía su frecuente asociación con la gastritis crónica, y Marshall (1983) apuntaba hacia su posible patogenicidad y relación con enfermedades asociadas a la gastritis, como la úlcera péptica y el cáncer gástrico. Este último incluso se autoinfectó, desarrollando síntomas dispépticos y una gastritis aguda que previamente se había comprobado que no padecía (Taylor y Blaser, 1991).

En prácticamente todos los infectados se desarrolla una gastritis crónica, que no se acompaña de síntomas, y solamente en una pequeña proporción de los mismos aparecerán enfermedades como la úlcera péptica, el adenocarcinoma gástrico o el linfoma gástrico. Posiblemente, además de la infección como factor iniciador de la inflamación en la mucosa gástrica, y de la presencia de diferentes factores de virulencia del microorganismo, sea necesaria la participación de factores del hospedador y/o del ambiente, de manera que como resultado de su interacción puedan surgir estas diferentes manifestaciones clínicas (Go, 1997; van Amsterdam, 2006). De entre los factores del hospedador, podrían ser importantes aquellos que participasen en la distribución de los microorganismos dentro del estómago. Así, podrían influir el polimorfismo genético de los receptores de las células epiteliales gástricas a las que se adhieren los microorganismos, y también el nivel de producción de ácido. Si la secreción ácida fuese normal o alta, se facilitaría la colonización de predominio antral, asociada a la úlcera de duodeno. Si fuese baja, se facilitaría una colonización proximal, con el desarrollo de pangastritis, favoreciéndose la aparición de atrofia, y en algunos casos, adenocarcinoma (Cover, 1997a; Scholte, 2002). La naturaleza y magnitud de la respuesta inflamatoria, sujetas a variaciones interindividuales, también juegan un papel relevante. Una parte de esta respuesta está controlada por los genes del complejo mayor de histocompatibilidad, un grupo de genes altamente polimórficos que se encargan de codificar los antígenos leucocitarios humanos (HLA). Determinados alelos específicos de los genes HLA de clase II, podrían predecir la susceptibilidad a la infección y su evolución clínica. Lo mismo puede aplicarse a los genes que codifican citocinas como el factor de necrosis tumoral o la Il-1 (Santolaria, 2001b). En esta infección la respuesta inflamatoria mediada por los linfocitos T es principalmente de tipo Th1, que no parece lo más adecuado al tratarse de una infección extracelular, pues debería predominar la respuesta de tipo Th2. Esta respuesta Th1 podría contribuir a la perpetuación de la infección sin que se consiguiese eliminar los microorganismos, mediante la producción de citocinas que promoverían la inflamación, la formación de autoanticuerpos y el daño al epitelio gástrico por células inmunitarias, existiendo además un incremento de la apoptosis de las células epiteliales. En la inflamación

participan también neutrófilos, linfocitos B, células plasmáticas, y diferentes interleucinas como las de tipo 1, 6 y 8, así como el factor de necrosis tumoral (Ernst, 1997; Ernst, 2006; Israel y Peek, 2006).

5.1. *Helicobacter pylori* y gastritis crónica

Mucho antes de que se descubriese el *H. pylori* se sabía que existía una estrecha asociación entre la gastritis crónica y enfermedades como la úlcera péptica y el adenocarcinoma gástrico. Ello fue el estímulo para que se realizase un importante esfuerzo investigador a nivel mundial, tratando de conocer la causa o las causas de la gastritis crónica. Se realizaron importantes avances en el conocimiento de la epidemiología de esta entidad, y así se descubrieron asociaciones con la edad, la dieta, el tabaco, el nivel socioeconómico y otras variables, pero sin encontrar un patrón universal aplicable a todas las poblaciones estudiadas. Una vez que los resultados de diferentes estudios permitieron demostrar que la infección por *H. pylori* era la causa principal de la gastritis crónica, resultaba obvio que tales asociaciones deberían corresponderse con esta infección, como se ha demostrado (Graham, 1998).

La infección por *H. pylori* es fundamentalmente una infección de una superficie mucosa. El microorganismo se encuentra en el moco, unido al epitelio superficial, entre las células epiteliales y en el fondo de las criptas. Origina un importante respuesta inflamatoria, con células polimorfonucleares y mononucleadas, con una densidad bacteriana e inflamatoria más acusadas en las áreas que carecen de secreción ácida, el antro y el cardias (Graham, 1998). Inicialmente se produce un infiltrado neutrofílico con escasa presencia de células plasmáticas y de linfocitos, disminución de la mucosidad de las células superficiales de la mucosa gástrica y erosiones epiteliales. En esta fase inicial tiene lugar una hipoclorhidia transitoria. Raramente la infección se resuelve de manera espontánea, habitualmente persiste ocasionando una inflamación crónica (Quintero y Menacho, 2004). En esta injuria al epitelio gástrico se han implicado diferentes factores bacterianos. Enzimas, como lipasas y proteasas, pueden contribuir a la degradación del moco gástrico y de las membranas celulares. El amonio generado por la ureasa bacteriana, es nocivo para las células epiteliales, y además puede interferir el ciclo celular. Las proteínas VacA y CagA también participan en el daño epitelial, así como la adhesión bacteriana al epitelio, que facilita la transferencia de toxinas bacterianas a las células epiteliales (Smoot, 1997).

Se distinguen dos patrones de gastritis bien diferenciados. El más frecuente es un infiltrado inflamatorio de predominio antral (gastritis crónica superficial no atrófica), localizado en la proximidad del epitelio de superficie, que cursa en la mayoría de los casos de forma asintomática y se asocia a la úlcera duodenal. El segundo patrón es la extensión difusa o multifocal de la inflamación hacia el cuerpo y el fórnix gástricos, con destrucción de las glándulas (gastritis crónica atrófica). Se desconocen los mecanismos implicados en la evolución hacia uno u otro tipo, posiblemente participen factores bacterianos, ambientales y del hospedador (Quintero y Menacho, 2004). Sobre la gastritis puede desarrollarse una metaplasia intestinal (MI), lesión que consiste en la sustitución del epitelio gástrico por epitelio columnar intestinal. Puesto que *H. pylori* no se adhiere al epitelio metaplásico, la

densidad de la infección decrece según avanza esta lesión. Se diferencian 2 tipos de MI: a) MI tipo intestino delgado o completa, caracterizada por la existencia de células caliciformes de vacuola única junto con células columnares de tipo absortivo; esta forma también se caracteriza por la secreción de sialomucinas y tiene buen pronóstico; y b) MI de tipo colónica o incompleta, con mayor distorsión de la arquitectura glandular y con presencia de células columnares mucosecretoras con grandes vacuolas en el citoplasma. Este tipo de MI también se caracteriza por la secreción de sulfomucinas. Estudios longitudinales han mostrado una relación entre la presencia de MI incompleta y el desarrollo de adenocarcinoma gástrico, por lo que se considera una lesión preneoplásica (Quintero y Menacho, 2004).

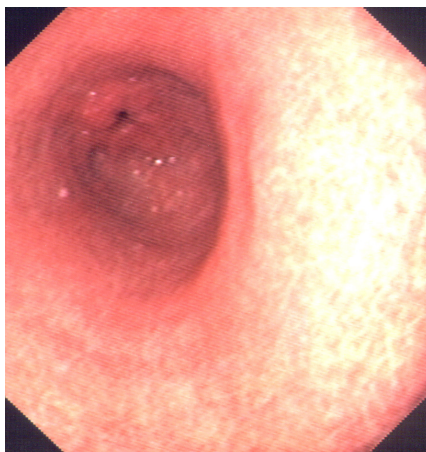


Foto 1. Imagen endoscópica de gastritis crónica

5.2. *Helicobacter pylori* y úlcera péptica

Durante muchos años la enfermedad ulcerosa péptica ha constituido un problema sanitario de primer orden debido a su alta prevalencia, con un coste anual directo empleado en su tratamiento que, en Estados Unidos se ha estimado en 4000 millones de dólares (Gisbert, 1995). En su primera publicación sobre *H. pylori*, Warren (1983) y Marshall (1983) habían mencionado la frecuente asociación del microorganismo con la gastritis crónica, lo que les hacía sospechar que podría estar implicado en la etiopatogenia de enfermedades como la úlcera péptica. Al analizar los hallazgos endoscópicos de los 100 pacientes cuyas biopsias gástricas permitieron el aislamiento de la bacteria, encontraron la infección en el 100% (13/13) de los individuos con úlcera duodenal y en el 77% (22/18) de aquellos con úlcera gástrica, enfatizando de nuevo su posible papel etiológico en esta enfermedad (Marshall y Warren, 1984). Estudios posteriores permitieron corroborar estos hallazgos, con prevalencias próximas al 100% en la úlcera duodenal, y en torno al 70% en la úlcera

gástrica. No obstante, al excluir a los pacientes en quienes la úlcera gástrica puede atribuirse al consumo de antiinflamatorios no esteroideos, entonces también la prevalencia se acerca al 100% (Gisbert, 1995; Forné, 2001). La duodenitis erosiva, que debe considerarse como una variante de la úlcera duodenal, también se asocia con una elevada prevalencia de la infección (Gisbert, 1996a).

Sin embargo, la falta de una asociación específica, pues muchos infectados carecen de síntomas, ha sido durante años el argumento esgrimido por algunos para negar o restar importancia a la teoría infecciosa de la úlcera péptica (Gisbert, 1995). Para su plena aceptación, hubo que esperar hasta la publicación de diferentes ensayos clínicos, en los que se ha demostrado que la erradicación del microorganismo reduce drásticamente la tasa de recidiva ulcerosa, hasta un 0-20%, en comparación con el 70-90% de los individuos que reciben un tratamiento antisecretor sin mantenimiento posterior (Gisbert, 1995; Hopkins, 1996). Se ha logrado modificar la historia natural de la enfermedad ulcerosa péptica, consiguiéndose para la mayoría de los pacientes la curación definitiva en lugar de una cicatrización temporal, lo que constituye uno de los avances médicos más importantes de las últimas décadas. La máxima expresada por Schwartz a principios del siglo pasado, "no ácido, no úlcera", se ha sustituido por la de "no *H. pylori*, no úlcera" (Gisbert, 1995).

Esta rápida evolución de los conocimientos motivó que el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, celebrase en 1994 una Conferencia de Consenso sobre *H. pylori* en la Enfermedad Ulcerosa Péptica. Una de sus principales conclusiones ha sido establecer la indicación absoluta de la erradicación de la infección en caso de asociarse a una úlcera duodenal o gástrica, con independencia de que se trate del primer brote de la enfermedad o de una recurrencia (NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease, 1994), una recomendación ratificada dos años después en la Primera Reunión Europea de Consenso sobre *H. pylori* celebrada en Maastrich (The European *Helicobacter pylori* Study Group, 1997). En las dos Conferencias Españolas de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori* celebradas hasta el momento, se ha recomendado la erradicación en todos los casos de úlcera gástrica y duodenal, con o sin complicaciones asociadas. Adicionalmente, la duodenitis erosiva se considera parte del espectro de la enfermedad ulcerosa duodenal, y ha de tratarse de igual forma (Sainz, 1999; Monés, 2005).

La mortalidad de la úlcera péptica es consecuencia de sus complicaciones, la hemorragia, la perforación y la estenosis. En los primeros estudios en que se analizó la prevalencia de la infección en la úlcera complicada, ésta se mostró inferior a la de la úlcera no complicada, oscilando entre el 40-90%, posiblemente debido a falsos negativos con las técnicas de diagnóstico utilizadas (Vaira, 1997). Se han efectuado varios estudios en que se ha comparado la erradicación contra la terapia de mantenimiento con antisecretores en la úlcera sangrante, y también disponemos de una revisión sistemática y un metaanálisis que comparan ambas alternativas. Aunque con limitaciones metodológicas, la terapia de erradicación ha demostrado asociarse con una significativa menor tasa de resangrado. También se ha evaluado la necesidad de continuar con el tratamiento antisecretor tras obtenerse la erradicación, observándose en varios estudios una incidencia de resangrado menor del 1% anual, y similar en pacientes con y sin terapia antisecretora (Gisbert, 2005a).

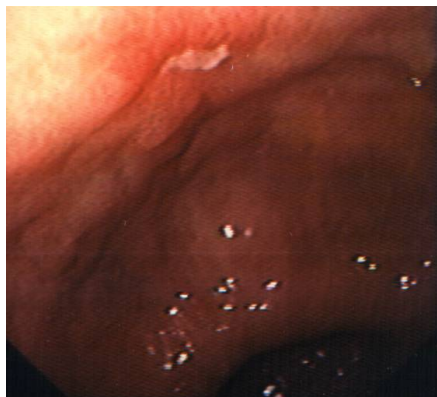


Foto 2. Imagen endoscópica de una úlcera gástrica.

5.3. *Helicobacter pylori* y adenocarcinoma gástrico

El adenocarcinoma gástrico (AG) constituye una de las causas más frecuentes de mortalidad por cáncer a nivel mundial, afectando principalmente a individuos de países en vías de desarrollo, aunque en algunos países desarrollados como Japón, su incidencia también es elevada (Asaka, 1997). En los últimos 50 años la incidencia y la mortalidad por esta neoplasia han decrecido, principalmente en países desarrollados, un fenómeno atribuible a unas mejores condiciones de vida, con cambios en la conservación de los alimentos, un incremento del consumo de frutas y vegetales, y un diagnóstico y tratamiento más precoces (Asaka, 1997).

En su etiopatogenia se han implicado diferentes factores, atribuyéndose durante años un papel relevante al consumo de sal y a otros factores dietéticos (Asaka, 1997). Actualmente se sabe que la gastritis causada por *H. pylori* puede progresar en algunos casos hacia la atrofia, con destrucción del epitelio glandular y su sustitución por fibrosis y por un epitelio de tipo intestinal, lo que se conoce como ya se ha mencionado previamente como metaplasia intestinal. Desde muchos años antes del descubrimiento de la bacteria, la atrofia gástrica era considerada como una lesión precursora del AG (Genta, 1997), y hace unos 30 años, Correa y cols. (1975) habían postulado un modelo de carcinogénesis con una sucesión de cambios histológicos que conducían de la gastritis crónica no atrófica a la atrofia, MI, displasia y cáncer. Aunque en algunos estudios epidemiológicos no se ha detectado una mayor prevalencia de la infección en los individuos con AG, en otros como los efectuados por Forman y cols. (1991), Nomura y cols. (1991) y Parsonnet y cols. (1991), sí se ha encontrado una prevalencia significativamente mayor con respecto a los grupos control. También en el estudio efectuado por el Grupo de Estudio Eurogast (1993a), en el que se analizó la seroprevalencia de la infección en 3194 individuos de 13 países, se ha encontrado asociación significativa entre la infección y

la incidencia del AG, hallando un coeficiente de regresión de 2,68. Además, encontraron asociación significativa de la infección con la mortalidad por este cáncer, con un coeficiente de regresión de 1,79. En el estudio de Asaka (1997), también se ha puesto de manifiesto esta asociación, tanto para el cáncer avanzado como para el cáncer precoz, y en sus dos variantes, intestinal y difusa. Otro de sus hallazgos ha sido la detección de un menor título de anticuerpos en los casos de cáncer avanzado con respecto al cáncer precoz, lo que sugiere que el desarrollo progresivo de la atrofia crea un ambiente no apto para el crecimiento de *H. pylori*, lo que conlleva una menor producción de anticuerpos. Tras una revisión de la literatura, en la reunión de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer celebrada en Lyon en 1994, se concluyó que existían suficientes evidencias epidemiológicas e histológicas para considerar a *H. pylori* carcinógeno humano, clasificándose como carcinógeno de tipo 1 (carcinógeno demostrado) (Asaka, 1997).

La confirmación de esta relación ha sido establecida por Uemura y cols. (2001), quienes analizaron prospectivamente a 1526 individuos japoneses de los cuales 1246 estaban infectados. Tras un seguimiento medio de 7,8 años, detectaron 36 casos de AG, todos en sujetos infectados. Analizando los datos obtenidos por el método de Kaplan-Meier, estimaron que el riesgo de desarrollar el cáncer gástrico era de un 5% a los 10 años. Además, encontraron mayor riesgo si estaban presentes atrofia gástrica severa (riesgo relativo: 4,9), gastritis de predominio en cuerpo (riesgo relativo: 34,5) y MI (riesgo relativo: 6,4). Disponemos también de modelos animales infectados con distintas especies de *Helicobacter* en los que se ha logrado inducir la aparición de cáncer gástrico, comprobándose una secuencia de cambios histológicos que conducen desde la gastritis crónica hasta la atrofia, metaplasia y cáncer, tal como había descrito Correa (Houghton y Wang, 2005; Malfertheiner, 2005).

La aparición del AG en los infectados es de todos modos infrecuente. En un estudio efectuado en Japón en 1993 se determinó que de 60 millones de infectados, solamente en el 0,4% se diagnosticó un cáncer gástrico (Asaka, 1997). Posiblemente sea necesaria una compleja interacción de factores genéticos y ambientales, además de la infección, para que finalmente se desarrolle el cáncer (Matsyak-Budnik y Mégraud, 2006). Esta es la explicación más plausible a las diferentes incidencias de cáncer gástrico entre regiones con similar prevalencia de la infección, como por ejemplo Japón y África subsahariana, con alta y baja incidencia respectivamente (Houghton y Wang, 2005). Lo mismo puede aplicarse para explicar la baja incidencia de este cáncer en India, Bangladesh o Pakistán, con prevalencias de la infección más altas que las de China y Japón, países que sin embargo tienen tasas de AG de 3 a 10 veces superiores (Singh y Ghoshal, 2006).

Uno de los factores de virulencia del microorganismo más estudiados es la proteína CagA, que se ha asociado con un riesgo elevado de aparición de AG en estudios efectuados en países occidentales, mientras que en Asia no se ha demostrado esta asociación. También se han implicado las cepas con genotipos vacA s1 y vacA m1 (Houghton y Wang, 2005). Palli y cols. (2007) han llevado a cabo un estudio de casos y controles sobre el cáncer gástrico en 9 países del área mediterránea. Encontraron un incremento en el riesgo de padecer este cáncer de 3,4 veces en los sujetos con anticuerpos anti-*H. pylori* de tipo antiCagA. Adicionalmente, *H. pylori* puede causar diversas alteraciones de la fisiología celular que contribuyen a la malignización, tales

como la activación de receptores de factores de crecimiento, la estimulación de la angiogénesis, la inducción de mecanismos de evasión de la apoptosis o la facilitación de la pérdida del contacto intercelular (Malfertheiner, 2005).

Diversos factores inmunogenéticos del huésped, como la *IL-1 β* podrían desempeñar un papel relevante, participando en procesos como la amplificación de la respuesta inmune y la inhibición de la secreción ácida. *H. pylori* promueve la producción de *IL-1 β* , que depende del polimorfismo genético que regula su síntesis, habiéndose descrito un mayor riesgo de AG en individuos con ciertos haplotipos, como *IL-1 β -511T/31C* e *I-IRN*2* (Kikuchi, 2002; Palli, 2005; Li, 2007). Además, la presencia de niveles elevados del factor de necrosis tumoral alfa y niveles disminuidos de la *IL-10*, también parecen conferir un incremento del riesgo del cáncer (Houghton y Wang, 2005). En definitiva, parece que el efecto de la infección sobre el riesgo de la aparición del AG dependería de la severidad de la inflamación, que está determinada por factores genéticos (Kikuchi, 2002).

Durante años se ha considerado que los cánceres epiteliales tenían su origen en células epiteliales. Recientemente se ha propuesto una nueva teoría, según la cual las células cancerosas procederían de la médula ósea. Varios estudios han mostrado que células derivadas de la médula ósea pueden diferenciarse hacia distintas estirpes celulares, y se han identificado en el pulmón, el tracto gastrointestinal o la piel. Houghton y cols. (2004) han demostrado en ratones con infección crónica por *H. pylori*, la presencia en la mucosa gástrica de tales células, que desarrollaron cambios histológicos compatibles con metaplasia, displasia y finalmente carcinoma. Futuros estudios tratarán de demostrar si este hallazgo es aplicable al AG humano.

Es un tema controvertido la utilidad de la erradicación en la población general con el fin de prevenir este tipo de cáncer. En animales se ha logrado revertir la atrofia y la metaplasia mediante la erradicación. En humanos no está aclarado si se puede lograr la reversibilidad de estas lesiones, pues los estudios realizados muestran resultados discordantes (Fichman y Niv, 2004; Leung y Sung, 2004; Malfertheiner, 2005; Ito, 2006). En China, Wong y cols. (2004) han aleatorizado a 1630 individuos para recibir erradicación o placebo, y tras un seguimiento de 7 años, la incidencia de cáncer gástrico fue similar en ambos grupos. Sin embargo, al analizar los cambios histológicos presentes al inicio del estudio, se observa que no se desarrolló cáncer en ninguno de los 988 sujetos sin cambios considerados como preneoplásicos (atrofia, MI o displasia). En los que presentaban alguna de estas alteraciones, la erradicación no aportó beneficio alguno. Ello sugiere que, para ser efectiva, la erradicación debería de ser temprana, cuando todavía no han aparecido cambios histológicos preneoplásicos. Se dispone también de estudios económicos que sugieren que la estrategia de erradicación podría ser coste-efectiva (Parsonnet, 1996), aunque son necesarios estudios adicionales antes de recomendar la detección de la infección y su tratamiento en la población general (Calvet, 2005). Los expertos de la Segunda y Tercera Reuniones Europeas de Consenso sobre *H. pylori*, propusieron no investigar la presencia de la infección en la población general. Han recomendado la erradicación en individuos de riesgo elevado de cáncer gástrico: aquellos con lesiones preneoplásicas conocidas, los gastrectomizados por cáncer gástrico y aquellos con antecedente de cáncer gástrico en un familiar de primer grado (Malfertheiner, 2002; Malfertheiner, 2007). Para la Segunda Conferencia Española de

Consenso sobre la infección por *H. pylori*, se ha considerado aceptable el tratamiento en situaciones similares (Monés, 2005).

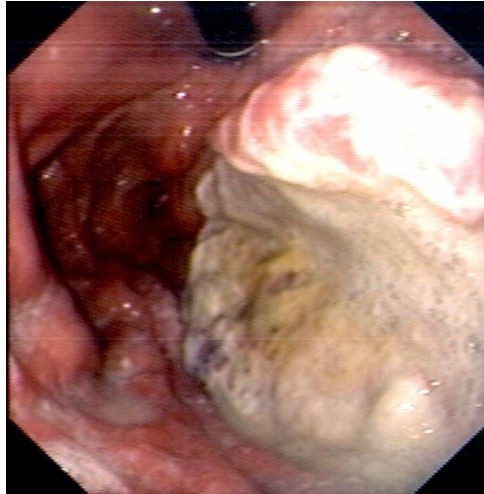


Foto 3. Imagen endoscópica de un adenocarcinoma gástrico.

5.4. *Helicobacter pylori* y linfoma gástrico

El tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) es una parte esencial del sistema inmunitario. En el tracto digestivo, su estructura característica son las placas de Peyer intestinales, que contienen folículos secundarios rodeados de una zona de manto y por fuera de ella una zona marginal que se extiende hasta el epitelio, todo ello constituido por linfocitos B, linfocitos T, macrófagos y células reticulares dendríticas (Montalbán y Bellas, 2001).

En condiciones normales la mucosa gástrica carece de un tejido linfoide organizado como acontece en el intestino, y sin embargo, el estómago es el órgano más afectado por los linfomas del tracto digestivo, tumores generalmente poco frecuentes. La base morfológica sobre la que se desarrollan podría ser la hiperplasia linfoide que con frecuencia acompaña a la infección por *H. pylori* (Sáinz, 1995; Feu, 1998).

A principios de la década de los 80 del siglo pasado, se describió un tipo de linfoma gástrico formado por la proliferación monoclonal de linfocitos B, con unas características morfológicas similares a las del MALT, por lo que se acuñó el término linfoma gástrico MALT de bajo grado (Isaacson y Wright, 1983). Numerosas evidencias han permitido demostrar la estrecha relación entre la infección por *H. pylori* y este tipo de linfomas. Estudios epidemiológicos como los de Wotherspoon y cols. (1991) y Edit y cols. (1994) han mostrado que la infección puede encontrarse entre el 90-100% de los afectados por un linfoma gástrico, y en un

trabajo efectuado en Italia por Doglioni y cols. (1992), en una región con elevada incidencia de este tumor, la infección se ha detectado en el 87% de los casos. De gran interés son los trabajos publicados por Hussell y cols. (1993a; 1993b; 1996), quienes cultivaron células de linfomas MALT junto a un preparado de *H. pylori*, observando la proliferación de las células tumorales. Esta respuesta no se apreció al repetir el experimento con células de linfomas de otras localizaciones. Tampoco se observó la proliferación de células de linfoma MALT si antes de la inclusión de *H. pylori* en el cultivo, se habían eliminado los linfocitos T, lo que indica que estos últimos deben ser estimulados inicialmente para lograr la posterior estimulación de la proliferación de los linfocitos B. Finalmente, los estudios de intervención han mostrado que la erradicación de la infección se sigue, hasta en un 80% de los casos, de la remisión histológica de los linfomas MALT de bajo grado (Feu, 1998). Es importante una adecuada evaluación de cada caso, pues la mayoría de las remisiones suceden cuando el tumor es precoz e invade únicamente la mucosa y submucosa gástricas. Por ello se precisa de una correcta estadificación tumoral, a lo que ha contribuido enormemente la ultrasonografía endoscópica (Thiede, 1997; Feu, 1998; Stolte, 2000). Tras la terapia, una vez confirmada la erradicación, se debe someter al paciente a un seguimiento periódico estricto, para comprobar la remisión y detectar posibles recidivas (Feu, 1998; Stolte, 2000). En el estudio de Stolte y cols. (2000), el tiempo medio hasta lograr la remisión ha sido de 151 días, observando recidiva en el 10% de los pacientes. Algunos estudios como el de Montalbán y cols. (2005), muestran la persistencia de la remisión histológica en el 90% de 24 casos hasta 10 años después de la erradicación, aunque persistiendo en la mayoría de los pacientes monoclonalidad de linfocitos B relacionadas con el MALT en la mucosa gástrica.

Por el momento, no se han identificado cepas específicas de *H. pylori* ni factores de virulencia asociados de manera consistente con el desarrollo de esta enfermedad, pues los resultados de diferentes estudios han sido discordantes. La base etipatogénica de la misma reside en la infección persistente y la respuesta inflamatoria crónica, con activación de neutrófilos, linfocitos, macrófagos, y la liberación de sustancias como radicales libres de oxígeno, interleucinas, factor de necrosis tumoral y otras citoquinas. Por mecanismos no bien conocidos se produciría una proliferación antígeno-dependiente de linfocitos B, que progresaría hacia una proliferación antígeno-independiente y la formación del tumor (Farinha y Gascoyne, 2005). Los expertos de la Segunda y Tercera Reuniones Europeas de Consenso sobre *H. pylori* consideran indicada la erradicación como terapia de primera elección en los casos de linfoma gástrico MALT de bajo grado y estadio I (Malfertheiner, 2002; Malfertheiner, 2007). Los de la Segunda Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori*, han considerado adecuado el tratamiento en una situación similar (Monés, 2005).

5.5. *Helicobacter pylori* y dispepsia

La dispepsia constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica diaria en Gastroenterología, por lo que su manejo deberá basarse en la mejor evidencia científica disponible en cada momento (Talley, 2005). Actualmente es definida como un dolor o molestia crónica o recurrente en el

abdomen superior, que puede asociarse a otros síntomas como saciedad precoz, distensión del abdomen superior, náuseas o sensación de plenitud abdominal. Desde el punto de vista etiológico, los pacientes con dispepsia se pueden clasificar en tres grupos principales: 1) los que tienen una causa identificada de los síntomas, como por ejemplo una úlcera péptica, una neoplasia maligna o el antecedente de consumo de fármacos; 2) los que presentan una anomalía fisiopatológica o microbiológica de dudosa importancia clínica, como son la gastritis por *H. pylori*, la dismotilidad gastroduodenal o la litiasis biliar; y 3) los que carecen de una causa identificable de los síntomas. Los incluidos en las categorías 2 y 3 se consideran afectos de una dispepsia de tipo funcional, y puesto que los síntomas son similares en todas las categorías, la dispepsia funcional es un diagnóstico de exclusión al que se llega tras estudiar al paciente mediante al menos una historia clínica, una exploración física y una endoscopia alta (Talley, 1999).

Con la intención de disminuir el número de sujetos sometidos a una endoscopia alta se han desarrollado estrategias de manejo empírico, entre las que se incluye la detección y tratamiento de la infección por *H. pylori* en Atención Primaria. En la Primera Reunión Europea de Consenso sobre *H. pylori* (The European *Helicobacter pylori* Study Group, 1997), se consideró aceptable que a los sujetos con dispepsia de menos de 45 años y sin signos de alarma (anemia, pérdida de peso, disfagia, masa abdominal, etc.), se les realizase una prueba para la detección de *H. pylori*, y que los infectados fuesen tratados con terapia de erradicación. Para los mayores de 45 años o aquellos con síntomas de alarma, se debería proceder a realizar una endoscopia alta. Así se lograría beneficiar a aquellos dispépticos con una úlcera no complicada, mientras que para aquellos sin úlcera el tratamiento sería preventivo, ya que se eliminaría un factor de riesgo de enfermedades gastroduodenales. En la Segunda y Tercera Reuniones Europeas de Consenso sobre *H. pylori*, de nuevo se ha recomendado esta aproximación en dispépticos menores de 45 años (este punto de corte puede variar localmente), considerándose una estrategia eficaz, que ahorra recursos sanitarios y es segura si se adopta en áreas de baja prevalencia de cáncer gástrico para grupos de edades concretos (Malfertheiner, 2002; Malfertheiner, 2007). En una reciente Guía de Práctica Clínica de manejo de la Dispepsia, elaborada por un Comité del Colegio Americano de Gastroenterología, se recomienda el estudio inicial con endoscopia a los pacientes dispépticos mayores de 55 años y en aquellos de cualquier edad con síntomas o signos de alarma. En cambio en los menores de 55 años, siempre que no presenten estos síntomas o signos, pueden emplearse inicialmente dos opciones que no incluyen la realización de pruebas invasivas: a) investigar la presencia de *H. pylori* y tratar la infección si se detecta, y b) tratamiento empírico con un IBP (Talley, 2005).

En la dispepsia funcional, el papel jugado por *H. pylori* ha sido y continúa siendo controvertido. Aunque está claro que la infección aguda produce un cuadro dispéptico, la sintomatología desaparece a pesar de continuar la infección y desarrollarse una gastritis crónica. Diversos estudios epidemiológicos, han mostrado una mayor prevalencia de la infección en los dispépticos, aunque otros encuentran un resultado opuesto. Un aspecto en contra del papel etiopatogénico de *H. pylori* en esta enfermedad es la naturaleza cambiante de los síntomas, con frecuentes remisiones y exacerbaciones, mientras que tanto la infección como la gastritis asociada son permanentes y no fluctuantes. En cualquier caso, demostrar la mejoría clínica tras

erradicar la infección sería un dato fundamental a favor de su participación en la dispepsia funcional. Los resultados de diferentes trabajos de erradicación han sido discordantes, existiendo defectos metodológicos en algunos de ellos, tales como un tamaño muestral pequeño o un seguimiento de corta duración, puesto que en varios de los estudios en que se demuestra una mejoría sintomática, aparece en los 6-12 meses posteriores a la terapia (Boixeda, 1997). Incluso en dos metaanálisis de alta calidad se han encontrado resultados contradictorios, probablemente porque los criterios para la inclusión de los trabajos han sido diferentes (Laine, 2001a; Moayedi, 2003). En una revisión posterior efectuada por Moayedi y cols. (2006) se ha concluido que si se incluyen todos los estudios apropiados, se aprecia un pequeño pero significativo beneficio con la erradicación, siendo el número necesario de pacientes a tratar de 14. Parece aceptable ofrecer la erradicación a los sujetos infectados con dispepsia funcional, teniendo en cuenta la falta de un tratamiento específico para esta entidad, que en ocasiones responde al empleo de antisecretores aunque no infrecuentemente fracasan ésta y otras terapias (Talley, 2005). En la Primera Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori* (Sáinz, 1999), no se había considerado recomendable investigar ni tratar esta infección fuese cual fuese la sintomatología del paciente. Sin embargo, en la Segunda Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori*, se ha considerado aceptable el tratamiento erradicador tras el fracaso de la terapia con un IBP o procinético (Monés, 2005).

5.6. *Helicobacter pylori* y antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo el ácido acetilsalicílico, se encuentran entre los fármacos más utilizados en el mundo. El principal factor que limita su uso es la toxicidad gastrointestinal, pues hasta un 15-30% de los pacientes presentan una úlcera, generalmente no complicada. Aunque solamente una pequeña proporción de los consumidores de AINEs, aproximadamente el 1,5%, desarrollarán complicaciones serias gastrointestinales (hemorragia, perforación y estenosis), esto se traduce en una cifra importante de eventos adversos por el elevado número de individuos que a diario consumen este tipo de fármacos. Diferentes estudios han permitido identificar varios factores que incrementan el riesgo de la aparición de estas complicaciones. Éstos son el antecedente de úlcera, la edad avanzada, el uso concomitante de anticoagulantes, el uso concomitante de corticosteroides y el empleo de dosis altas de AINEs (Laine, 2001b).

La infección por *H. pylori* y el consumo de AINEs se consideran factores de riesgo independientes para el desarrollo de la úlcera péptica, y existe controversia sobre la interacción de ambos, pues los estudios que han investigado ambos factores de riesgo muestran resultados discordantes. Es sumamente importante conocer esta relación si se tiene en cuenta que en nuestro país, la mayor parte de los tomadores de AINEs están infectados por *H. pylori* (Laine, 2001b; Huang, 2002; Lanás 2003).

Las discrepancias en los resultados de los diferentes estudios epidemiológicos y de intervención, probablemente reflejan una compleja relación entre ambos factores, así como una heterogenicidad metodológica entre los distintos trabajos. Por

ejemplo, las poblaciones a estudio han diferido en cuanto a la exposición a los AINEs (tipo de AINE, dosis, tiempo de exposición...), las características de los grupos control y la definición de la úlcera (Huang, 2002). Francis Chan (2002) ha establecido la hipótesis de que la susceptibilidad al daño causado por los AINEs, es mayor en los infectados sin exposición previa a estos fármacos que en los que llevan consumiéndolos de manera continuada. Para ello se basan en dos estudios propios, efectuados en infectados que no habían recibido AINEs previamente, en los que se observa una disminución significativa en la incidencia de úlcera y de sus complicaciones en los erradicados. Por el contrario, Hawkey y cols. (1998), no encontraron una menor incidencia de úlcera o dispepsia en consumidores crónicos de AINEs con historia ulcerosa previa, en un estudio aleatorizado comparando la erradicación contra el placebo. En un metaanálisis incluyendo 16 estudios de cohortes y 5 estudios caso-control, se concluyó que la infección por *H. pylori* aumenta en 3,5 veces el riesgo de desarrollar una úlcera en los consumidores de AINEs. Además, el riesgo de hemorragia por úlcera asociado a la infección y a la ingesta de AINEs, de 1,7 y 4,8 respectivamente, aumentó hasta 6,13 al estar presentes ambos factores (Huang, 2002).

Chan y cols. (2001) evaluaron dos estrategias para prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera en tomadores crónicos de AINEs, la terapia con omeprazol contra la erradicación. Dividieron los pacientes en dos subgrupos, aquellos que consumían ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas y aquellos que consumían otros AINES. En el grupo AAS ambas estrategias resultaron equivalentes, mientras que en el grupo con otros AINEs, la recidiva fue significativamente inferior en los tratados con omeprazol (4,4%) respecto a los erradicados (18,8%). En otro estudio con 123 sujetos infectados tratados con AAS a dosis baja, todos con complicaciones ulcerosas, se obtuvo un resultado diferente. Tras la cicatrización de las úlceras, todos los pacientes fueron erradicados y posteriormente aleatorizados para recibir lansoprazol o placebo junto con el AAS. Después de un seguimiento de 12 meses, la tasa de recurrencia se redujo significativamente en el grupo con lansoprazol (1,6%) frente al grupo placebo (14,8%) (Lai, 2002).

Con los resultados de éstos y otros trabajos se han elaborado recomendaciones por grupos de expertos acerca del manejo de los infectados tomadores de AINEs. Sin embargo, estas recomendaciones no siempre son coincidentes, lo que puede crear confusión entre los clínicos. Así, en la Segunda y Tercera Reuniones Europeas de Consenso sobre *H. pylori*, se ha aconsejado la erradicación previa a la terapia con estos fármacos en cualquier paciente (Malfertheiner, 2002; Malfertheiner, 2007), mientras que para la Segunda Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori*, no se recomienda la erradicación generalizada como gastroprotección, debiéndose aplicar a los que tengan antecedente de úlcera o la hayan desarrollado durante el tratamiento con AINEs (Monés, 2005). Ambos grupos de expertos coinciden en recomendar la erradicación en los tomadores de AAS en dosis baja con antecedente previo de úlcera.

Disponemos también de las recomendaciones elaboradas por la Asociación Española de Gastroenterología y la Sociedad Española de Reumatología (Lanas, 2003):

- 1) No se dispone de evidencias suficientes para justificar el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* de forma sistemática en todo paciente sin antecedentes de historia ulcerosa que vaya a recibir tratamiento con un AINE.
- 2) En el paciente con historia previa de úlcera o complicación ulcerosa que va a recibir un AINE clásico, la erradicación de *H. pylori* no exime de llevar a cabo la gastroprotección.
- 3) En el paciente con historia previa de úlcera o complicación ulcerosa que va a ser tratado con un coxib es recomendable investigar y tratar la infección por *H. pylori*.
- 4) En el paciente que desarrolla úlcera gastroduodenal en el transcurso del tratamiento con AINE, si este no puede discontinuarse debe hacerse tratamiento con un IBP, y se debe comprobar endoscópicamente la cicatrización tras 8 semanas de tratamiento. En estas circunstancias, la erradicación de *H. pylori* no aporta ningún beneficio al proceso de cicatrización. No obstante, debe llevarse a cabo por la posible implicación del microorganismo en la patogenia de la úlcera.
- 5) En caso de úlcera gástrica debe posponerse la erradicación hasta que se haya demostrado la cicatrización ulcerosa.
- 6) En los pacientes que presentan síntomas dispépticos en el transcurso de un tratamiento con AINE no está justificado investigar y tratar la infección por *H. pylori* en ausencia de historia ulcerosa previa.

Indudablemente, nuevos estudios permitirán modificar estas recomendaciones. En un metaanálisis efectuado por Vergara y cols. (2005), se ha concluido que si bien la erradicación de *H. pylori* reduce la incidencia de úlcera en la población que toma AINEs, es más eficaz en la prevención el tratamiento con un IBP.

5.7. *Helicobacter pylori* y enfermedad por reflujo gastroesofágico

Ha habido bastante confusión sobre la participación de *H. pylori* en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE). Los dos principales temas de debate han sido la conveniencia de diagnosticar y tratar la infección a los sujetos con reflujo, y si la erradicación de la infección podría contribuir al desarrollo de la ERGE, en sujetos que previamente no tenían esta enfermedad (Graham, 2003). Incluso se ha postulado tras los resultados de diferentes estudios como el de Garrido y cols. (2003), que encuentran menor número de infectados entre los sujetos con ERGE que en controles, que la infección podría ejercer un efecto protector sobre la misma. Sin embargo, cabe la posibilidad de que el aumento de la prevalencia de la ERGE en países desarrollados, y la disminución de la infección, sean fenómenos concomitantes, sin una relación causa-efecto. Al existir una mejoría de las condiciones socioeconómicas y sanitarias, habría una menor transmisión de *H.*

pylori. A su vez, estas mejoras se acompañan de cambios en la dieta y en el índice de masa corporal de la población, fenómenos claramente relacionados con la aparición de la ERGE (Calvet, 2005).

La erradicación no parece tener ningún efecto, ni beneficioso ni perjudicial, en los pacientes con ERGE (Calvet, 2005), aunque algunos han encontrado una menor tasa de recidiva de los síntomas (Schwizer, 2001). También se ha descrito la aparición de reflujo tras la erradicación, o el empeoramiento de los síntomas (Monés, 2005). Se ha recomendado la erradicación por los expertos de la Segunda y Tercera Reuniones Europeas de Consenso sobre *H. pylori*, en los pacientes que precisen terapia a largo plazo con inhibidores de la secreción gástrica, pues algunos estudios indican que de no hacerse podría acelerarse la progresión de la gastritis atrófica (Malfertheiner, 2002; Malfertheiner, 2007). Para la Segunda Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori*, solamente estaría indicada la erradicación si además de la ERGE el paciente padeciese una úlcera péptica, pues en este caso el beneficio es superior al posible efecto adverso sobre el reflujo. No se considera indicada en los que reciben terapia de mantenimiento con IBP, por no haber estudios que claramente confirmen su contribución al empeoramiento de la atrofia gástrica (Monés, 2005).

5.8. *Helicobacter pylori* y enfermedades no digestivas

Se han relacionado con la infección por *H. pylori* diversas enfermedades no digestivas como rosácea, migraña, anemia ferropénica, púrpura trombocitopénica, trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares. Tanto Leontiadis y cols. (1999) como también Richy y Mégraud (2003) unos años después, realizaron una extensa revisión de la literatura científica para evaluar tales asociaciones. Llegaron a la conclusión de que los estudios que las habían establecido tenían muchas limitaciones, de manera que era imposible afirmar con rotundidad que la infección podría ser causa de esas enfermedades, desaconsejando por tanto la erradicación de *H. pylori* en tales circunstancias. DuBois y Kearney (2005) han revisado posteriormente la evidencia científica disponible sobre la asociación con la anemia ferropénica de causa no aclarada, concluyendo que se precisan más estudios para poder establecerla. En cualquier caso, consideran que el tratamiento de la infección en este caso sería una práctica razonable, recomendada por algunos autores. Franchini y Veneri (2006) han revisado la asociación con la púrpura trombocitopénica idiopática, llegando igualmente a la conclusión de que son necesarios estudios con mejor diseño para poder confirmar la relación que parece existir.

Se ha recomendado la erradicación por los expertos de la Tercera Reunión Europea de Consenso sobre *H. pylori*, en los pacientes con anemia ferropénica de causa inexplicada y púrpura idiopática trombocitopénica (Malfertheiner, 2007). Para la Segunda Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori*, no se recomienda la erradicación para procesos extraintestinales (Monés, 2005).

6. OTRAS ESPECIES DEL GÉNERO *HELICOBACTER* EN HUMANOS

Dent y cols. (1987) describieron la presencia de una nueva bacteria en 3 de 1300 biopsias gástricas, que inicialmente recibió el nombre de *Gastrospirillum hominis*, y posteriormente se denominó *Helicobacter heilmannii*, microorganismo que infecta a diferentes especies animales incluyendo primates, perros, gatos y cerdos, y posiblemente por su contacto con éstos se contagian los humanos. Posteriormente se describieron más casos de infección gástrica en humanos, estimándose que su prevalencia oscilaría entre un 0,5% en países desarrollados y el 1,2-6,2% en países asiáticos y del este de Europa. Aunque la mayoría de los infectados están asintomáticos, se ha comprobado que también tienen una gastritis, menos agresiva que la producida por *H. pylori*. Se cree que también podría existir asociación con enfermedades digestivas como la úlcera gastroduodenal, el adenocarcinoma gástrico y el linfoma MALT, y se ha demostrado una respuesta a la terapia de erradicación similar a la empleada con el *H. pylori*, con resolución en la mayoría de los casos de las enfermedades asociadas. Estos microorganismos pueden visualizarse en las biopsias gástricas con tinciones de hematoxilina-eosina, siendo de mayor utilidad las tinciones de Giemsa o de plata. La serología y la prueba de ureasa son menos sensibles que para *H. pylori* posiblemente por el menor número de bacterias presentes (Solnick y Shauer, 2001; O'Rourke, 2001; Solnick, 2003). Probablemente *H. bizzozeronii* y *H. heilmannii* sean la misma especie y no dos especies distintas como se consideraba previamente (Versalovic, 2003).

El descubrimiento de especies de *Helicobacter* cuyo hábitat estaba constituido por el intestino de diversos animales motivó que se investigase su presencia en humanos, existiendo escasas descripciones sobre ello. Se han cultivado de heces diarreicas de humanos especies tales como *H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. pullorum*, *H. canis*, *H. canadensis* y otras, de las cuales las dos primeras parecen estar implicadas en la génesis de alteraciones intestinales, habiéndose aislado de muestras rectales de varones homosexuales con presencia de síntomas anorrectales o intestinales. Incluso se ha especulado con la posibilidad de que estas bacterias participasen en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Asimismo se han publicado casos de bacteriemia causados por diferentes especies de *Helicobacter* entéricas tanto en sujetos inmunodeprimidos como inmunocompetentes, niños y adultos, y también casos de meningitis y artritis (Solnick y Shauer, 2001; O'Rourke, 2001; Solnick, 2003).

Del tejido hepático de diferentes animales se han cultivado diversas especies de *Helicobacter*, pero no en el hombre, en el que sin embargo se ha identificado ADN en muestras de tejido hepático y biliar que presentaba secuencias genéticas análogas al *H. pylori*, aunque podrían corresponderse a otras especies. Se ha planteado la hipótesis de que pudiesen participar en la etiopatogenia de enfermedades hepatobiliares como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, el colangiocarcinoma o el hepatocarcinoma, abriéndose una interesante línea de investigación. En la vejiga urinaria también se han identificado secuencias de ADN de especies de *Helicobacter* (Fox, 1998; Avenaud, 2000; Chisholm, 2000; Nilsson, 2001; Wadström y Ljungh, 2002).

La vía por la que estas diferentes especies de *Helicobacter* alcanzarían los tejidos extragástricos no es conocida, siendo posible una ascensión por la vía biliar hacia el hígado. Para éste y otros órganos también podría considerarse una transmisión por vía sanguínea, y puesto que se conoce que *H. pylori* es captado rápidamente por los macrófagos y puede sobrevivir en su interior, estas células podrían actuar como transportadoras de un órgano a otro (Nilsson, 2001).

7. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Los métodos de diagnóstico empleados por Warren (1983) y Marshall (1983) para identificar *H. pylori* (la tinción de muestras de biopsia gástrica y el cultivo), siguen estando vigentes, pero además se han desarrollado otros métodos para el diagnóstico de esta infección, no existiendo ninguno totalmente perfecto, que identifique sin error a los infectados y a los no infectados (Tabla II). A pesar de esta limitación, hay que decir que la alta sensibilidad y especificidad obtenida con la mayoría de ellos cuando se usan adecuadamente, los ha convertido en herramientas de gran utilidad en la práctica clínica diaria. Debemos conocer las ventajas y desventajas que ofrecen todos los métodos para que cuando precisemos conocer si un sujeto está o no infectado, podamos elegir la mejor opción. Estos métodos se han clasificado clásicamente en invasores o directos y no invasores o indirectos, terminología que tiene sus detractores. Los primeros se basan en la demostración directa de la bacteria mediante el estudio de muestras obtenidas del interior de la cavidad gástrica (habitualmente biopsias y a veces secreciones), precisándose para la toma de biopsias de la introducción de un endoscopio por vía oral (Bermejo, 2000; Gisbert, 2000; Pajares, 2002). No existe unanimidad acerca de la localización y del número de biopsias necesarias para un diagnóstico correcto, y mientras que algunos autores recomiendan una por cada localización elegida, otros recomiendan dos por ser la distribución del microorganismo parcheada. La elección depende además del método diagnóstico a utilizar, de factores como el consumo previo de fármacos (principalmente antibióticos o inhibidores de la secreción gástrica), de la presencia de metaplasia o atrofia gástrica y de que el diagnóstico vaya a realizarse antes o después de haber recibido terapia erradicadora. Por haberse demostrado que en la mayoría de los infectados la colonización tiene lugar principalmente en el antro gástrico, de este lugar es del que se tomarán una o más muestras, aconsejándose que se tomen a 2-5 centímetros del píloro (Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group, 1997; Gisbert, 2000; Martín de Argila y Boixeda, 2001; Pajares, 2002; Mégraud, 2007). También podrían obtenerse una del antro y otra del cuerpo, siendo recomendable la recogida de esta última localización (con/sin muestra antral) en los casos de ingesta reciente de IBP, pues se ha descrito la migración proximal del microorganismo en esta situación. Esta recomendación es igualmente válida para la úlcera gástrica, pues la metaplasia y/o atrofia antrales reducen la colonización en esta localización, y algunos investigadores recomiendan lo mismo para la comprobación del éxito de la terapia erradicadora con una técnica directa, pues aunque no haya sido eficaz podría haber disminuido la densidad de la colonización. De precisarse, la biopsia o las biopsias del cuerpo se obtendrán del tercio superior de la curvatura mayor. Con respecto al tamaño de las biopsias, se recomienda la utilización de pinzas grandes que proporcionen muestras con un peso de 5-10 mg, debiendo estar el material desinfectado convenientemente con las sustancias que se emplean habitualmente, pues no se ha demostrado que su uso evite la detección del microorganismo. Estos métodos directos son de elección en la práctica clínica para efectuar el diagnóstico a un paciente al que se le va a realizar una endoscopia digestiva alta (Gisbert, 2000; Martín de Argila y Boixeda, 2001; Pajares, 2002).

Los métodos no invasores, no precisan de la endoscopia, y se basan por ejemplo en el aprovechamiento de la actividad ureasa del microorganismo o en la

reacción inmunológica humoral que la infección despierta en el huésped. Son de elección en estudios epidemiológicos y en la evaluación de la eficacia de la terapia de erradicación (Gisbert, 2000; Martín de Argila y Boixeda, 2001; Pajares, 2002).

No se aconseja realizar las pruebas diagnósticas, a excepción de la serología, hasta que hayan transcurrido varias semanas después de finalizar un tratamiento con compuestos de bismuto ó antibióticos (cuatro semanas), y lo mismo se hará si se han empleado antisecretores gástricos (una a dos semanas), puesto que la capacidad diagnóstica de las pruebas se verá reducida por causarse una disminución importante del número de microorganismos y su migración hacia porciones altas de la cavidad gástrica (Gisbert, 2000; Martín de Argila, 2001).

Tabla II. Principales métodos de diagnóstico de la infección por *H. pylori*.

MÉTODOS DIRECTOS	MÉTODOS INDIRECTOS
Prueba rápida de la ureasa Histología / tinción de Gram Cultivo microbiológico Técnicas de biología molecular	Prueba del aliento con urea carbono 13 ó 14 Técnicas inmunológicas: Serología Detección de antígenos en heces

7.1. Métodos directos

7.1.1. Prueba rápida de la ureasa

Esta técnica descrita por McNulty y Wise (1985) es de gran sencillez, rapidez y bajo coste, y consiste en colocar una o más muestras de biopsia gástrica en un recipiente pequeño que contiene urea y un indicador, que cambia de color si se modifica el pH del medio. *H. pylori* produce grandes cantidades de ureasa y de gran potencia, y si existiese ureasa en las biopsias, la hidrólisis de la urea se traduciría en la formación de amonio y CO₂, con lo que se alcalinizaría el medio y al cambio del pH le acompañaría una modificación en la coloración. La prueba se realiza a temperatura ambiente, aumentando la sensibilidad si se hace a 37 °C o más, y aunque el resultado positivo suele aparecer en menos de una hora, si transcurrido este tiempo no hay cambio de coloración, todavía podría producirse, por lo que no se desecha hasta pasadas 24 horas. Existen varios preparados comerciales basados en esta técnica que proporcionan resultados bastante concordantes, siendo el CLOtest® (Delta West, Western Australia) y el Jatrox® (Röhm Pharma, Weiterstadt, Alemania), dos de los más usados en nuestro país. Estos reactivos comerciales emplean como indicador de pH el rojo fenol, de modo que la aparición del color rojo implica la presencia de *H. pylori*. La sensibilidad y especificidad descritas para esta prueba superan generalmente el 90% y dependen del número de bacterias presentes en la biopsia. Se considera que 10.000 ufc/ml de *H. pylori* sea el número mínimo necesario para que se produzca una reacción positiva, y quizás la toma de dos

biopsias de antro, o una de antro y otra de cuerpo aumente la rentabilidad (Bermejo, 2000; Gisbert, 2000; Martín de Argila y Boixeda, 2001; Pajares, 2002; Tepes, 2007). Esto último podría ser lo más útil en ancianos, al haberse encontrado una menor sensibilidad con biopsias de antro en mayores de 60 años con respecto a los de menor edad, 57% y 75% respectivamente (Pilotto y Malfertheiner, 2002). Debido a la menor sensibilidad de la prueba de la ureasa cuando se usa para comprobar el éxito de la terapia de erradicación, no se emplea como único método en esta situación. También se ha demostrado una disminución de la sensibilidad en casos de gastrectomía, posiblemente por una disminución de la densidad del microorganismo a causa del reflujo biliar, y en caso de hemorragia digestiva alta, aunque en este último caso se desconoce por el momento que mecanismo está implicado en la disminución de *H. pylori*. Se especula que podría ser debido a cambios en el pH, a la capacidad bactericida del suero, a la presencia de anticuerpos anti-*H. pylori* en la sangre o a la interferencia de sustancias tampón de la sangre con el reactivo de la prueba. Por ello, si en estas situaciones el resultado fuese negativo, debería confirmarse con otra técnica, aunque quizás lo mejor sería combinarla ya inicialmente, siendo la histología la de mayor rentabilidad entre las pruebas existentes. Por otro lado, se podrían obtener falsos positivos si en el estómago hubiese otras bacterias productoras de ureasa, como representantes de los géneros *Proteus*, *Klebsiella* ó *Yersinia*, pero este hecho es muy infrecuente, de forma que se atribuye a *H. pylori* la detección de un resultado positivo (Bermejo, 2000; Gisbert, 2000; Martín de Argila y Boixeda, 2001; Pajares, 2002; Guell, 2006).



Foto 4: Test de ureasa positivo.

7.1.2. Histología / tinción de Gram

La observación de microorganismos con morfología espiral en los cortes histológicos de las biopsias gástricas es un método sencillo empleado para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. Pueden emplearse distintas tinciones para efectuar la identificación y aunque algunas permiten una mejor visualización, no hay ninguna específica, y la elección del método ha de basarse en la experiencia, la preferencia y las posibilidades con que cuenta el anatomopatólogo. Las bacterias han de buscarse en contacto con el epitelio gástrico, en la barrera mucosa, y aparecen dispersas o agrupadas, muchas veces con distribución parcheada. No es necesaria la

orientación de la biopsia para la identificación de *H. pylori*, si bien con ello aumenta su detección, y es aconsejable para el análisis histopatológico (Bermejo, 2000; Gisbert, 2000). La técnica de tinción de plata de Warthin-Starry, que fue la empleada por Warren (1983), es de gran utilidad pero muy laboriosa y costosa, por lo que apenas se usa en la actualidad. Con la tinción de hematoxilina-eosina, la más comúnmente empleada en la práctica diaria por los patólogos, es posible apreciar *H. pylori* cuando se tiene experiencia, y permite además efectuar el estudio de la gastritis causada por la infección. La tinción de Giemsa se emplea para identificar con mayor facilidad este microorganismo, y es una de las más recomendadas para tal fin, por lo que muchas veces se hace de rutina en las muestras gástricas junto con la anteriormente citada. Entre otras posibles técnicas de tinción podemos citar la de Brown-Hopps, la coloración de Giménez, la tinción con naranja de acridina, la tinción de Genta y la tinción con azul de metileno, existiendo también técnicas de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia (Gisbert, 2000; Pajares, 2002; Mégraud, 2007).

La sensibilidad de este tipo de técnicas oscila entre el 85% y el 90%, y la especificidad es casi del 100%, dependiendo la rentabilidad de la experiencia y dedicación del patólogo, de la tinción empleada y de la cantidad, calidad y lugar o lugares de obtención de las biopsias. Son raros los falsos positivos, debidos a la presencia de otras especies de *Helicobacter*, y también los falsos negativos, lo que puede deberse a la ausencia o al escaso número de bacterias por ser la colonización focal, a la toma de muestras de áreas de metaplasia o atrofia, a la presencia de formas atípicas o a una falta de atención del observador (Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group, 1997; Pajares, 2002). Ya se ha mencionado que en caso de hemorragia digestiva alta, debido a la pérdida de sensibilidad de la prueba de la ureasa, se recomienda el uso de la histología como método directo si se desea establecer el diagnóstico lo antes posible, siendo de elección la toma de muestras de antro y cuerpo. Con la combinación de ambas técnicas se logra una sensibilidad del 86% (Martín de Argila y Boixeda, 2001; Guell, 2006). También es recomendable esta técnica en gastrectomizados, en quienes quizás por disminución de la densidad de colonización a causa del reflujo biliar la prueba de la ureasa pierda eficacia (Martín de Argila y Boixeda, 2001).

La observación en el microscopio óptico de un frotis de la muestra de biopsia en fresco, teñida mediante la tinción de Gram, es una técnica rápida y con buen rendimiento si el explorador está entrenado en la búsqueda de las bacterias, para la que se han descrito sensibilidades del 90% y especificidades cercanas al 100%. A pesar de ello, no es muy utilizada debido al buen resultado obtenido con otras técnicas diagnósticas (Gisbert, 2000).

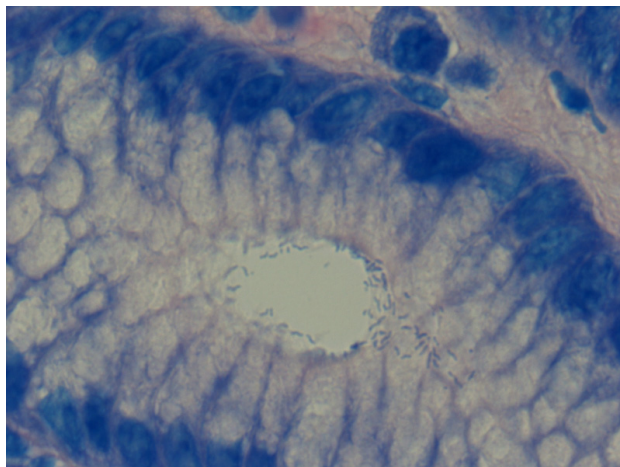


Foto 5. Imagen histológica con presencia de bacterias curvadas en la mucosa gástrica. Tinción de Giemsa.

7.1.3. Cultivo microbiológico

H. pylori puede cultivarse con relativa facilidad a partir de biopsias gástricas, tomadas generalmente del antro gástrico, a dos centímetros del píloro, donde como ya se ha mencionado previamente, la densidad de la colonización suele ser mayor. Puede bastar con la toma de una sola biopsia, aunque debido a la distribución parcheada del microorganismo, algunos recomiendan tomar al menos dos de antro, o una de antro y otra de cuerpo (Bermejo, 2000; Gisbert, 2000; Martín de Argila y Boixeda, 2001; Pajares, 2002). Se ha empleado con éxito un método no endoscópico para cultivar *H. pylori*, el test de la cuerda, descrito por los españoles Pérez-Trallero y cols. (1995), que aplica un dispositivo comercializado para el diagnóstico de parásitos en el tracto digestivo superior, y consiste en la deglución de una cápsula de gelatina que al disolverse en el estómago libera un hilo de nailon absorbente de 90 cm, que tras una hora y media es retirado, pues su extremo proximal sobresale un poco a través de la cápsula para que se traccione de él antes de su introducción en la boca y se pueda sujetar en la cara del sujeto con un trozo de esparadrapo. De esta forma, una vez extraída su porción distal, que ha estado en contacto con la superficie gástrica, puede ser inoculada en un medio de cultivo adecuado. Con esta técnica se han alcanzado recuperaciones del microorganismo que han oscilado entre el 50% y el 97% (Torres, 2001), y se ha propuesto su empleo para evaluar la resistencia a antibióticos tras el fracaso de la terapia erradicadora, evitándose de esta manera la práctica de una endoscopia alta para obtener material para el cultivo (Leodolter, 2005). También se ha propuesto la obtención de material para cultivo mediante la introducción en el estómago de un cepillo, lo que se haría a través de un tubo de plástico insertado por vía oral (Graham, 2005).

Es el cultivo la técnica de mayor especificidad diagnóstica, del 100%, variando la sensibilidad entre los laboratorios, que es alta si se siguen adecuadamente las normas establecidas, permitiendo además la realización de un antibiograma para evaluar la sensibilidad a los diferentes antibióticos administrados para su erradicación. No está indicada su realización rutinaria por su alto coste, por lo que para establecer el diagnóstico de la infección suele ser suficiente con alguna o algunas de las otras pruebas; tampoco se precisa esta prueba antes del inicio de la terapia, pues hoy en día está estandarizada, en base a estudios múltiples de sensibilidad a antimicrobianos.

Se indica generalmente tras el fracaso de dos terapias de erradicación y se utiliza en centros especializados para conocer la prevalencia de las resistencias a antibióticos y su modificación con el paso del tiempo, así como la influencia de éstas en el éxito de la terapia (Gisbert, 2000; Martín de Argila y Boixeda, 2001; Pajares, 2002).

7.1.4. Técnicas de biología molecular

Permiten detectar material genético procedente de *H. pylori*. Aunque en un principio se emplearon técnicas de hibridación con sondas marcadas, posteriormente se ha impuesto la técnica de PCR, que amplifica el ADN de *H. pylori*. De esta forma se puede detectar ADN bacteriano en muestras tisulares y fluidos, habiéndose obtenido una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% en muestras de jugo gástrico y biopsias gástricas. Puesto que pequeñísimas cantidades de ADN pueden ser detectadas, se pueden producir resultados falsos positivos si no son adecuadas la limpieza y desinfección del endoscopio, las pinzas de biopsia u otro material previamente en contacto con *H. pylori*. Hoy en día se emplea en investigación mayoritariamente, siendo útil el estudio del ADN de las cepas para diferenciar entre reinfección y recrudescencia si reaparece la infección tras la terapia de erradicación. También puede utilizarse esta técnica para identificar factores de patogenicidad y mutaciones asociadas a la resistencia a antibióticos. La falta de normas consensuadas sobre la metodología empleada, dificulta la comparación de los resultados obtenidos por diferentes equipos investigadores. Es una técnica de precio elevado, que precisa de un equipo sofisticado y personal experimentado (Gisbert, 2000; Mégraud, 2007).

7.2. Métodos indirectos

7.2.1. Prueba del aliento con urea marcada con carbono 13 ó 14.

Fueron Graham y cols. (1987) quienes describieron esta prueba para el diagnóstico de *H. pylori* en humanos. Se fundamenta en el aprovechamiento de la facultad de *H. pylori* para producir la enzima ureasa, capaz de hidrolizar la urea para formar amoníaco y CO₂, que atraviesa la pared gástrica y por la sangre se conduce a los pulmones para su eliminación a través del aire exhalado (Pajares, 2002).

En la naturaleza, el carbono se encuentra de dos formas, con masa atómica 12 y con masa atómica 13, cuyas proporciones son de un 98,9% y un 1,1% respectivamente, siendo ambos isótopos estables. Cuando el carbono se une con el oxígeno para formar CO₂, se crearán dos formas, CO₂ con masa atómica 44 y CO₂ con masa atómica 45. Cuando respiramos en condiciones normales, eliminamos CO₂ de masas 44 y 45, con una relación constante entre ellas que es prácticamente la misma para todas las personas (Carpintero, 1995). Si a un sujeto con actividad ureasa en su estómago se le administrase por vía oral urea marcada con carbono 13 (¹³C), su hidrólisis resultaría en la formación de CO₂ con masa 45, y se alteraría la relación normal CO₂ 45/CO₂ 44. Se pueden recoger muestras del aire exhalado, una basal previa a la ingestión de la urea y otras a distintos intervalos de tiempo, y analizar en cada una tal relación, que sería proporcional a la hidrólisis en caso de producirse. Un aumento de la misma equivaldría a la existencia de actividad ureasa, o sea, a la presencia de *H. pylori*. En el caso de ausencia de *H. pylori*, al no haber ureasa, no se produciría la hidrólisis gástrica y no se modificaría la relación CO₂ 45/CO₂ 44 (Carpintero, 1995). En lugar del ¹³C, podría también utilizarse el isótopo carbono 14 (¹⁴C) como marcador de la urea, más barato que el anterior pero radiactivo, aunque la dosis administrada al paciente es baja, similar a la radiación de fondo natural recibida durante un día. Su manejo precisa de una licencia, de un almacenamiento adecuado y no podría emplearse en niños ni en mujeres embarazadas, ni repetirse múltiples veces en adultos, inconvenientes de los que carece el ¹³C, de precio más elevado pero que a pesar de ello es el más empleado por carecer de las desventajas del ¹⁴C (Savarino, 1999; Gisbert, 2000; Pajares, 2002). Para la medición del CO₂ marcado se precisa de un espectrómetro de masas si se ha empleado ¹³C, siendo éste el aparato más utilizado en la actualidad, aunque también se pueden emplear el sistema LARA (Analizador de Proporciones Asistido por Láser) y la medición por medio de un espectrofotómetro de infrarrojos, precisándose de un escintilógrafo si se ha utilizado ¹⁴C (Carpintero, 1995; Savarino, 1999; Pajares, 2002).

Si se emplea un espectrómetro de masas los resultados de cada muestra de aliento son emitidos en unidades delta, con la inclusión de un factor corrector, que es la composición conocida de un gas, el cual es analizado de la misma manera y al mismo tiempo que lo son las muestras a estudiar. Así se eliminan los posibles errores que pudieran haber surgido en su cálculo, es decir, se compara siempre la muestra ejemplo con otra muestra con un valor perfectamente conocido y determinado. Este valor delta está estandarizado y su uso es internacional, y se define como la expresión en tantos por mil de la relación de ¹³C ó ¹⁴C / ¹²C del ejemplo (ej) con respecto al estándar (st) (Carpintero, 1995; Pérez, 1996). Así en el caso del ¹³C sería:

$$d^{13}\text{C} = (\text{relación } ^{13}\text{CO}_2/^12\text{CO}_2 \text{ ej} - \text{relación } ^{13}\text{C}/^{12}\text{C} \text{ st}) / \text{relación st} \times 1000.$$

Al principio se usaban dosis de urea ¹³C de 350 mg o más, se administraba una comida de prueba semilíquida rica en calorías para retrasar el vaciamiento gástrico y se colocaba al paciente unos minutos en varias posiciones (decúbito supino, lateral y finalmente sentado) antes de recoger las muestras de aire secuencialmente durante 180 minutos (Graham, 1987; Carpintero, 1995; Savarino, 1999). El procedimiento se ha simplificado posteriormente, y además se ha abaratado

y estandarizado en adultos, siguiéndose el protocolo descrito por Logan y cols. (1991), quienes usando también una comida rica en calorías, pero con una dosis de 100 mg de urea marcada con ^{13}C , demostraron que con dos determinaciones, una basal y otra 30 minutos después de la ingestión de la urea, era suficiente para un diagnóstico preciso. Otros investigadores han empleado con éxito dosis de 125 y 75 mg de urea marcada, igualmente con dos determinaciones (Savarino, 1999; Eggers, 1990). Actualmente ya no se emplea la comida semilíquida, administrándose en su lugar una solución edulcorada de ácido cítrico, tras haberse demostrado que así se obtienen resultados óptimos, sin merma ni en la sensibilidad ni en la especificidad, en menor tiempo y a un coste más bajo. También se ha comprobado que no se precisa situar al paciente en decúbito, pudiendo permanecer sentado durante todo el tiempo que dura la exploración (Domínguez-Muñoz, 1997). Siguiendo el procedimiento descrito por Logan y cols. (1991) y modificado posteriormente, tras al menos 6 horas de ayuno, se administran al paciente 100-200 ml de una solución de ácido cítrico, y a los 10 minutos se recoge la muestra de aire exhalado (muestra basal), resultando 10 ml suficiente si la lectura va a efectuarse con un espectrómetro de masas. Para la recogida del aire el paciente ha de soplar sucesivamente a través de una cánula flexible de plástico en un pequeño tubo de vidrio hasta que se empaña su pared, que se tapará inmediatamente con un tapón de rosca con goma en su parte superior (por donde será perforado para su análisis por el aparato). Se administran entonces 50-100 ml de una solución acuosa que contenga la urea marcada con ^{13}C , y a los 30 minutos se recoge la segunda muestra de aire espirado en un tubo similar, sin necesidad de que el paciente permanezca acostado durante la espera. Para la lectura con el sistema LARA se precisan 12 ml de aire cada vez, mientras que si se usa un espectrofotómetro de infrarrojos se precisa de un volumen mayor, recogiendo las muestras en una bolsa de unos 200 ml. Diferentes estudios que han comparado la lectura con estos diferentes métodos han mostrado que los tres son igualmente válidos. El mayor precio del espectrómetro de masas es su factor limitante, pero tiene la ventaja sobre los otros dos que es mucho mayor el número de muestras que se pueden analizar al día (unas 200). Adicionalmente, las muestras obtenidas se conservan sin necesidad de medidas especiales y pueden ser enviadas fácilmente por correo u otro medio de transporte al centro de diagnóstico, por lo que es suficiente con disponer de un número reducido de espectrofotómetros de masas en centros de referencia. Con el sistema LARA hay menos experiencia, y las muestras también pueden ser enviadas a distancia para su análisis, mientras que con la espectrofotometría de infrarrojos no dispersiva, el aparato de menor coste y de bajo mantenimiento, se procesan menos muestras que con las otras dos técnicas (40 diarias) y el empleo de volúmenes de aire mayores dificultan su envío a distancia (Pérez, 1996; Domínguez-Muñoz, 1997; Savarino, 1999).

Para cada paciente se obtienen dos valores delta, uno basal y otro posterior, tal que cuando en un paciente exista una diferencia entre los valores delta basal y el posterior superior a lo establecido por consenso se considera que existe infección. Analizando las muestras mediante espectrometría de masas, en la mayoría de los infectados se suelen encontrar diferencias de 15 unidades o más, y aunque no existe una diferencia o punto de corte aceptado universalmente, una diferencia de 2 a 5 unidades delta en adultos es generalmente indicativo de infección. El punto de corte propuesto por Logan y cols. (1991) en sujetos que no habían recibido terapia de erradicación de la infección ha sido de 5, y es uno de los más utilizado en la

actualidad (Carpintero, 1995; Pajares, 2002). Se han propuesto valores menores, entre 2 y 4 unidades, e incluso en algunos estudios se han obtenido dos valores óptimos diferentes, uno aplicable a sujetos no erradicados previamente y otro aplicable a los sujetos que habían sido erradicados, recomendando algunos investigadores interpretar con prudencia valores entre 2-3 y 5 unidades, y en estos casos confirmar la infección con otras pruebas diagnósticas, o repetir el test de aliento posteriormente (Klein, 1996; Perri, 1998; Savarino, 1999; Gisbert, 2000; Sheu, 2000; Gisbert, 2006a). En niños hay menos experiencia con esta prueba y se carece de una estandarización adecuada, empleándose generalmente dosis de 50 a 75 mg de urea, según su peso, ó 2 mg/kg con un máximo de 100 mg. En este caso se ha propuesto un punto de corte entre 2,5 y 5 unidades, con varios estudios en que situándolo en 3,5 se alcanzan las mejores cifras de sensibilidad y especificidad, lo que quizás precise de validaciones locales (Rowland, 1997; Cadranel, 1998; Goggin, 1998; Kato, 2002; Pajares, 2002).

Existen en el mercado varios kits comerciales para realizar esta prueba con urea marcada con ^{13}C . En España uno de los más utilizados es el TAU-KIT[®] (Isomed, España) con 100 mg de urea marcada en forma de pastilla, incorporando un sobre con 4,2 gramos de ácido cítrico (Cital pylori[®]) (Pajares, 2002). Se han propuesto varias modificaciones de la metodología para simplificarla, y así algunos han obtenido excelentes resultados al disminuir la dosis de urea marcada hasta 50, 25 e incluso 15 mg (Savarino, 1999; Liao, 2002; Gatta, 2006), habiéndose utilizado también una formulación que incluye conjuntamente el ácido cítrico y la urea (Gatta, 2003). Por su parte Agha y cols. (2005) han demostrado que el ácido cítrico puede sustituirse por ácido málico, lográndose la misma eficacia diagnóstica. En otros estudios se recomienda evitar el ayuno, evitar la administración de la solución de ácido cítrico o incluso la toma de la muestra basal, pero por ahora no han tenido aceptación (Gisbert, 2000). También se han propuesto la recogida del aire por vía nasal, lo que evitaría los falsos positivos debidos a bacterias productoras de ureasa de la boca (Urita, 2002a), la recogida continua de muestras del aire espirado para la detección inmediata de la relación entre $^{13}\text{CO}_2$ y $^{12}\text{CO}_2$ (Levine, 2004), una técnica de utilidad en caso de ingesta concomitante de IBP, pues con la técnica convencional se producen en esta situación falsos negativos (Shirin, 2003), así como la aplicación de una solución de urea ^{13}C en el estómago por vía endoscópica, lo que reduciría la dosis de urea hasta 25 mg (Isomoto, 2002).

Un grupo sueco ha presentado un test de aliento con ^{14}C modificado, denominado Heliprobe, de rápida lectura mediante un analizador de pequeño tamaño que contiene un contador Geiger-Muller, con el que han obtenido excelentes resultados (Hegedus, 2002). Así lo confirman Jonaitis y cols. (2007), que describen en 108 sujetos una sensibilidad del 97%, una especificidad del 87% y una exactitud diagnóstica del 95%.

Las principales ventajas de la prueba de aliento con urea marcada son su sencillez y seguridad, y a diferencia de las pruebas serológicas, un resultado positivo es indicativo de infección activa. Es una prueba inocua, bien tolerada y aceptada por los pacientes, las muestras no precisan de condiciones especiales de conservación y al ser el ^{13}C un isótopo no radiactivo, la prueba puede realizarse en niños y

embarazadas, y repetirse cuantas veces sea necesario en un mismo paciente (Savarino, 1999; Gisbert, 2000).

Pueden producirse falsos negativos si en las semanas previas a su realización se han consumido antibióticos, bismuto o inhibidores de la secreción ácida (IBP o antihistamínicos anti-H₂), por lo que se aconseja realizarla después de al menos un mes desde el fin de la terapia con antibióticos, dos semanas después de suspender los IBP y una semana tras suspender los anti-H₂. Tampoco debe realizarse a un sujeto sometido a una endoscopia alta en las horas previas, pues el cambio de la presión parcial de oxígeno a nivel gástrico frena la actividad ureasa. Por tanto, en los pacientes que han recibido terapia de erradicación se deberá esperar al menos un mes después de finalizarla para su ejecución, puesto que podría suceder que no se consiguiese la erradicación pero sí la eliminación de un número importante de bacterias, de forma que la actividad ureasa sería baja y el resultado falsamente negativo (Savarino, 1999; Gisbert, 2000; Martín de Argila y Boixeda, 2001). También en gastrectomizados podrían darse estos resultados, por el rápido vaciamiento gástrico (Gisbert, 2000), aunque hay estudios como el de Kubota y cols. (2002), en el que se mantiene a los pacientes en posición de decúbito lateral izquierdo durante la prueba y logran excelentes resultados. Finalmente, la presencia de atrofia gástrica severa, acompañada de una reducción del número de bacterias, es también causa de falsos negativos (Lahner, 2004). Se obtendrían falsos positivos en caso de que en el estómago hubiese otras bacterias productoras de ureasa, lo que puede acontecer en caso de aclorhidia o ingesta de inhibidores de la secreción gástrica. También podrían aparecer falsos positivos en caso de la presencia de bacterias orofaríngeas productoras de ureasa, siempre que las muestras fuesen recogidas demasiado pronto tras ingerir la solución de urea (Gisbert, 2000; Pajares, 2002).

Por sus altas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la infección en sujetos no tratados y en los que han recibido tratamiento erradicador, cercanas e incluso superiores al 95% según diferentes estudios, además de las ventajas mencionadas anteriormente, esta técnica es particularmente adecuada para realizar estudios epidemiológicos, para la detección de *H. pylori* cuando la endoscopia no está indicada o no se pueden tomar biopsias, y es también de elección para comprobar la erradicación del microorganismo en los pacientes que han sido tratados. Sin embargo, su utilidad es limitada para el diagnóstico del paciente con hemorragia digestiva alta, por el hecho de que la mayoría reciben terapia con un IBP desde su ingreso hospitalario (Savarino, 1999; Gisbert, 2000; Malfertheiner, 2000; Martín de Argila y Boixeda, 2001). De no ser así, algunos estudios han mostrado una eficacia comparable a la obtenida en sujetos sin hemorragia (Martín de Argila y Boixeda, 2001; Winiarski, 2003). De todas formas, Gisbert y cols. (2007) han efectuado un estudio con 131 pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera gastroduodenal, todos a tratamiento con IBP desde su ingreso. Han comprobado que la realización de esta prueba al cuarto o quinto día de ingreso, cuando se permitía el inicio de la ingesta oral, ofrecía un resultado positivo en el 86% de los sujetos. En los casos negativos, su repetición tras 15 días sin tomar IBP permitió diagnosticar la infección en 15 sujetos de 18 (83%).

El resultado de esta prueba no es útil para estimar la densidad de la colonización bacteriana, para determinar la magnitud del daño histológico ni para predecir la probabilidad de éxito con la terapia erradicadora o de rescate (Gisbert y Pajares, 2005b; Gisbert, 2006b).

7.2.2. Detección de anticuerpos en suero y sangre total

La infección por *H. pylori* desencadena una reacción inmunitaria, local y sistémica, cuyo resultado es la formación de anticuerpos contra diferentes antígenos del microorganismo, principalmente inmunoglobulinas (Ig) de tipos IgG e IgA. Puede determinarse la presencia de los mismos en fluidos corporales tales como sangre o suero, y en caso de que se detecten, ha de tenerse en cuenta que no solamente aparecen si hay infección activa, puesto que en caso de que la infección desaparezca, todavía serán detectables durante bastante tiempo, siendo éste uno de los inconvenientes de las pruebas serológicas como método diagnóstico. En la práctica clínica es suficiente la detección de los anticuerpos de tipo IgG al tratarse de una infección crónica, para lo cual se pueden emplear diferentes técnicas, tales como fijación de complemento, aglutinación al látex, enzimoimmunoanálisis (ELISA) y el inmunoblot, siendo las más utilizadas las dos últimas (Carpintero, 1995; Pajares, 2002). Algunos preconizan la detección conjunta de ambos tipos de anticuerpos, IgG e IgA, para aumentar la rentabilidad diagnóstica. El inmunoblot es la mejor técnica para identificar y caracterizar bioquímicamente las preparaciones antigénicas y sus variaciones, pero es una prueba más laboriosa y más cara, por lo que se recomienda para investigación o como prueba de segunda línea tras haber efectuado el ELISA (Gisbert, 2000).

La técnica de ELISA es la más empleada, no es compleja, se puede automatizar y permite obtener resultados cuantitativos, definiéndose la positividad o negatividad por el punto de corte que marca la casa comercial. Como inconvenientes, la sensibilidad y especificidad varían considerablemente en función de factores como el punto de corte usado, los antígenos del preparado, las diferentes diluciones del suero empleadas y el método de referencia considerado para identificar a los infectados y no infectados (Gisbert, 2000). El antígeno ideal debe reunir las siguientes características: a) contener una alta proporción de inmunógenos y que éstos sean comunes a todas las cepas, b) no presentar reactividad cruzada con otras bacterias, c) no deben unirse de forma inespecífica a las inmunoglobulinas, d) debe ser fácil prepararlo y/o purificarlo, y e) debe unirse con facilidad al plástico y permanecer establemente unido durante su conservación. Estos criterios suelen cumplirlos moléculas tales como proteínas o glicoproteínas, y en general cuanto más purificado sea el antígeno, menor será la sensibilidad de la prueba (Carpintero, 1995). Hay comercializadas diferentes pruebas serológicas que emplean esta técnica, recomendándose la validación previa en el medio en el que se van a emplear. En los infectados no tratados los niveles de anticuerpos permanecen elevados y pueden aumentar con el tiempo, y si tiene lugar la erradicación bacteriana, los títulos tienden a disminuir lentamente, con una disminución significativa a partir del sexto mes de finalizar la terapia (Carpintero, 1995; Gisbert, 2000; Pajares, 2002; Mégraud, 2007).

Como prueba de diagnóstico de infección activa pueden producirse falsos positivos en caso de reacciones cruzadas con anticuerpos de otras bacterias tales como representantes del género *Campylobacter*, un problema más propio de las técnicas serológicas de primera generación, y también en caso de que la infección haya desaparecido, fenómeno no infrecuente en ancianos con importante atrofia gástrica. Por otro lado, resultados falsos negativos suelen aparecer en infecciones agudas, cuando todavía no se han generado anticuerpos en cantidad suficiente, y también en caso de que no se produzcan anticuerpos en el paciente estudiado (Carpintero, 1995; Malfërtheiner, 2000).

Su principal utilidad radica en la posibilidad de su utilización en poblaciones numerosas para estudios epidemiológicos y como prueba de diagnóstico en dispepsia no investigada (Carpintero, 1995; Pajares, 2002). Puede emplearse en sujetos con ingesta activa o reciente de antibióticos o inhibidores de la secreción gástrica, y también en caso de hemorragia digestiva alta, situaciones en las que otras pruebas pueden dar resultados falsos negativos. No es un método aconsejable postratamiento por ser el descenso del título de anticuerpos muy lento, como ya se ha comentado (Gisbert, 2000).

La sensibilidad y especificidad de los diferentes tests disponibles es variable, debido a numerosas causas como variaciones en la técnica de cada laboratorio, cambios de la potencia antigénica de las cepas de *H. pylori* utilizadas o la variable respuesta inmune de los sujetos en relación con factores individuales y geográficos. En niños de países desarrollados, que producen escasa cantidad de anticuerpos y adquieren pocas infecciones, se aconseja disminuir el punto de corte, y al contrario, en niños de países en vías de desarrollo, donde se adquieren muchas infecciones desde la infancia y se producen anticuerpos en cantidades mayores, debe elevarse (Pajares, 2002). Además, algunos estudios han mostrado que en ancianos se produce un descenso considerable en la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de los tests de ELISA, y sería recomendable disminuir el punto de corte, si bien otros han recomendado lo contrario (Pozuelo, 1993; Malfërtheiner, 2000). Con datos procedentes de estudios comparativos se ha estimado que las pruebas serológicas poseen una sensibilidad media del 85% (máximo del 99%) y una especificidad media del 79% (máximo 85%) (Pajares, 2002).

Bodhidatta y cols. (1993) en Tailandia, han demostrado que una prueba serológica comercializada con alta sensibilidad y especificidad en Estados Unidos, pierde estas características en su país. Leung y cols. (1998a) han analizado en pacientes asiáticos la utilidad de tres preparados comerciales de eficacia probada en individuos de países occidentales, alcanzándose sensibilidades del 41,7% al 75%, y especificidades del 59,1% al 86,4%. Hoang y cols. (2006) han comparado en suecos y vietnamitas la eficacia de tres preparados comerciales, dos con técnica de ELISA y uno con técnica de inmunoblot. Detectaron que con uno de los test de ELISA se obtenía un eficacia muy inferior en vietnamitas con respecto a la obtenida en los suecos. En niños de corta edad también está disminuida su sensibilidad, lo que puede conducir a infraestimar la prevalencia en este grupo de edad. Además, los anticuerpos pueden tardar semanas o meses en producirse en este grupo de población tras la primoinfección y, por tanto, en poder ser detectados (Go, 2002).

Se han desarrollado pruebas que detectan anticuerpos anti-*H. pylori* en sangre total obtenida por punción capilar. Este tipo de análisis resultan fáciles de realizar y son de rápida lectura, pero su baja sensibilidad y especificidad les resta eficacia, lo que ha motivado que expertos en esta materia no recomienden su utilización (Gisbert, 2000). Por otro lado, la detección de anticuerpos contra las proteínas VacA y CagA podría proporcionar información de utilidad pronóstica, pues su presencia parece asociada a un mayor riesgo de aparición de enfermedades digestivas, aunque esta asociación no se ha demostrado en todos los países, y hoy en día tampoco se recomienda su empleo de forma rutinaria (Vaira, 1999).

7.2.3. Detección de antígenos en heces

Es posible detectar antígenos de *H. pylori* en muestras diluidas de heces mediante técnicas de ELISA que emplean anticuerpos policlonales ó monoclonales anti-*H. pylori* (Vaira, 2000; Leodolter, 2002). Las muestras fecales pueden almacenarse hasta 3 días a 2-8 °C, o de forma indefinida a -20 °C. La técnica que usa anticuerpos policlonales ha sido la primera desarrollada y comercializada, y tras una incubación de una hora y lectura con un espectrómetro, esta prueba ofrece una sensibilidad del 94,3% y una especificidad del 91,8% según los resultados de un estudio multicéntrico que ha sido realizado a nivel internacional con 501 pacientes no tratados previamente (Vaira, 2000). Algunos estudios publicados han mostrado que en el diagnóstico postratamiento su rentabilidad era menor, aunque otros, con mayor tamaño muestral han obtenido excelentes resultados, con una sensibilidad y una especificidad cercanas al 95%. Las diferencias entre los distintos estudios parecen estar asociadas con el tiempo transcurrido desde el final de la terapia hasta la realización de la prueba. En este sentido, los estudios en los que se obtuvieron menores rentabilidades proponían esperar solamente una semana, mientras que los resultados mejoraron considerablemente en aquellos en los que la espera se ha prolongado hasta 30 o 35 días (Vaira, 2000; Gisbert y Pajares, 2001b; Vaira, 2002). En caso de hemorragia digestiva reciente se pierde especificidad de manera importante, por lo que no sería recomendable efectuar esta prueba en esta situación, cuyos resultados también se verían afectados por la ingesta previa o concomitante de inhibidores de la secreción gástrica, preparados con bismuto y antibióticos (Leerdam van Aire, 2002; Grino, 2003). También parece disminuir la sensibilidad y especificidad de esta prueba la ingesta concomitante de N-acetil cisteína (Demirturk, 2003).

De más reciente introducción es la técnica que emplea anticuerpos monoclonales, que presenta con respecto a la previa una mayor sensibilidad, aunque no significativa, y una especificidad similar, según un estudio comparativo de ambos métodos. En este estudio se recomienda la modificación del punto de corte aconsejado por el fabricante para mejorar la rentabilidad diagnóstica (Leodolter, 2002). También pueden detectarse los antígenos de *H. pylori* mediante inmunocromatografía, técnica que parece ofrecer una buena sensibilidad, especificidad y reproductibilidad (Calvet, 2003).

En nuestro país Gisbert y cols. (2005c) han evaluado en un estudio piloto la eficacia de 3 pruebas diferentes para comprobar la erradicación. Compararon una

prueba policlonal, una monoclonal y una prueba rápida en 26 pacientes entre 6-8 semanas después del tratamiento. Concluyeron que no pueden recomendarse la prueba policlonal ni la rápida, y que para una mayor exactitud diagnóstica con la monoclonal debería modificarse el umbral recomendado por el fabricante.

La detección de antígenos de *H. pylori* en heces es de gran utilidad en pacientes pediátricos, por la facilidad para la obtención de la muestra, además de por la simplicidad de su realización y la eficacia demostrada. Por su menor coste, probablemente desplace al test de aliento con urea marcada en países como Estados Unidos para la realización del control postratamiento, aunque su eficacia parece ser algo menor (González-Cuevas, 2001).

7.2.4. Otras técnicas de diagnóstico

Se ha descrito la detección de anticuerpos anti-*H. pylori* en saliva, una prueba de fácil realización, que sería útil sobre todo en niños, obteniéndose en general con los diferentes preparados comercializados unas cifras bajas de sensibilidad y especificidad, lo que limita su empleo. Sin embargo, también se han descrito buenos resultados, por lo que quizás un perfeccionamiento futuro la conviertan en una técnica útil (Vaira, 1999; Sonmezoglu, 2005).

En muestras de orina se pueden buscar anticuerpos anti-*H. pylori*, con sensibilidades descritas en torno al 81,8% y 95,9%, y especificidades del 62,5% al 100%, no siendo útil la prueba en caso de proteinuria por la aparición de falsos positivos (Kim, 2002; Urita, 2002b). En un estudio europeo multicéntrico en el que se han validado dos tests de detección de anticuerpos en orina, se ha concluido que sus resultados son comparables a los obtenidos con la detección de anticuerpos en suero (Leodolter, 2003). Yamamoto y cols. (2006), han comunicado un test para la detección de anticuerpos en orina mediante inmunocromatografía, con una exactitud del 95% y que además posee elevada eficacia en caso de proteinuria. Otra técnica empleada consiste en la determinación en sangre de los niveles de $^{13}\text{CO}_2$, que parece tener una eficacia comparable al test de aliento con urea marcada con ^{13}C (Ahmed, 2002). Matsuda y cols. (2003) han utilizado tiras reactivas para la detección de neutrófilos en biopsias gástricas, encontrando una buena correlación con la presencia de *H. pylori* en caso de reacción positiva. Con poco éxito dada su baja rentabilidad, se han empleado citologías de la mucosa gástrica teñidas con la tinción de Papanicolau para la visualización de las bacterias (Pinto, 1991), o el aspirado de jugo gástrico para su posterior cultivo (Variolo, 1989). Finalmente, se ha conseguido apreciar mediante la endoscopia a las bacterias en su nicho natural, mediante una técnica denominada endomicroscopia confocal (Kiesslich, 2005).

8. VALIDACIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Disponemos de múltiples y eficaces formas para diagnosticar la infección por *H. pylori*, y sin embargo no existe ninguna prueba de diagnóstico perfecta, con sensibilidad y especificidad del 100%, que sirva además como "patrón oro" para realizar la validación de las demás, por lo que tal validación se ha de hacer comparando entre sí diferentes técnicas. Así pues, en ensayos clínicos se recomienda que se empleen como criterios diagnósticos de infección por *H. pylori* el cultivo positivo, y de no serlo o de no realizarse, que al menos otras dos pruebas den resultado positivo. No siempre se han tenido en cuenta estos criterios, y así mientras algunos han tomado solamente una prueba como patrón de referencia, otros han usado hasta tres (Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group, 1997). Esta profusión de técnicas diferentes, cada una con sus ventajas y desventajas, nos obliga a conocerlas con precisión para su correcta aplicación en las diferentes situaciones clínicas, en las que ha de tenerse en cuenta la prevalencia de la infección puesto que los valores predictivos positivo y negativo se modifican con la misma. Concretamente, al decrecer la prevalencia disminuye el valor predictivo positivo y aumenta el negativo, sucediendo lo contrario al aumentar aquélla (Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group, 1997; Gisbert, 2000).

Son pocos los estudios comparativos entre los distintos métodos disponibles, entre los cuales podemos destacar el realizado en nuestro país por Gomollón y cols. (2002) en pacientes no tratados. En este estudio se ha efectuado una comparación múltiple, que incluye una prueba rápida de ureasa (CLOtest®), la histología, el cultivo, la prueba de aliento con ^{13}C según el protocolo europeo y una técnica serológica (Premier *H. pylori*®), siendo de interés el que las dos pruebas indirectas y la prueba rápida de ureasa son ampliamente utilizadas en nuestro país. Tomando como patrón de referencia de presencia de infección el cultivo positivo o la positividad de otras dos pruebas empleadas, obtuvieron la mejor combinación de sensibilidad y especificidad con el test de aliento (97% y 100% respectivamente), mientras que con la serología consiguieron una sensibilidad del 96%, y la menor especificidad (71%). En el estudio de Cutler y cols. (1995) en pacientes no tratados, con la tinción de Warthin-Starry y con CLOtest® como pruebas invasivas, obtuvieron una precisión diagnóstica similar con la prueba del aliento con ^{13}C y con la detección de IgG sérica.

Otros autores españoles han presentado en congresos o han publicado estudios en los que se comparan o validan diversas técnicas diagnósticas. Pérez y cols. (1994) mostraron una validación del test de aliento con urea marcada con ^{13}C en 102 sujetos adultos, considerando infectados aquellos con positividad en una prueba rápida de ureasa y en la histología, hallando una sensibilidad del 95% y una especificidad del 92%. Canete y cols. (2003) han validado la misma prueba en niños y adolescentes empleando 50 mg de urea marcada con ^{13}C , con parecidos resultados. Gisbert y cols. (1996b) han evaluado la concordancia de la prueba del aliento con ^{13}C con la histología antes y después de la terapia de erradicación en pacientes con úlcera duodenal, resultando ser casi perfecta en ambos casos. También Gisbert y cols. (2003a) han llevado a cabo un estudio multicéntrico español de validación del test

de aliento con urea marcada con ^{13}C (TAU-KIT[®]) en el diagnóstico de la infección pretratamiento y postratamiento, logrando una excelente exactitud en ambas situaciones situando el punto de corte óptimo en 5 unidades en el grupo pretratamiento y en 4,6 en el grupo postratamiento. Además, han comparado la exactitud de la prueba de aliento empleando un espectrómetro de masa de relaciones isotópicas frente a un espectrofotómetro de infrarrojos, obteniendo similares resultados con ambos equipos (Gisbert, 2003b). Carpintero y cols. (1994) han efectuado una comparación de tres pruebas serológicas comercializadas en nuestro país, Helico-G[®], Ubi-Magiwel[®] y Closer-Rapid[®], para las que han obtenido respectivamente sensibilidades y especificidades de 86%/67%, 80%/67% y 52%/50%. Tomando como referencia el cultivo de *H. pylori* positivo, Martín de Argila y cols. (1997) encontraron para el Helico-G[®] una sensibilidad del 97,2% y una especificidad del 85,4%. Parra y cols. (1998) analizaron el test inmunológico Pyloriset EIA-G[®] tomando como referencia la prueba de aliento con ^{13}C , detectando un considerable descenso de la especificidad en sujetos de más de 45 años con respecto a los de menos de esa edad (del 84% al 42%), con sensibilidad para ambos grupos de 82% (< 45 años) y 95% (> 45 años). Hace unos años, la Agencia de Evaluación de Tecnología Médica del Servicio Catalán de Salud, ha evaluado el coste-efectividad de la erradicación de la infección por *H. pylori* en la úlcera duodenal. Tras una extensa revisión bibliográfica, muestran en este trabajo los valores máximos y mínimos de sensibilidad y especificidad de las diferentes técnicas de diagnóstico (Tabla III) (Jovell, 1998).

Tabla III. Sensibilidad y especificidad de diferentes pruebas de diagnóstico de la infección por *H. pylori*.

PRUEBA	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Test del aliento	90-100	85-100
Serología	70-96	70-96
Test de ureasa	80-95	85-100
Cultivo	75-95	98-100
Histología	85-98	90-100

9. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

9.1. Modo de transmisión de la infección

El principal reservorio de *H. pylori* lo constituye el estómago de los humanos y existe un común acuerdo acerca de la vía de entrada, la boca. Como se ha comentado previamente, Barry Marshall ingirió voluntariamente *H. pylori* en 1985 para demostrar que el microorganismo descubierto conjuntamente con Warren causaba daño gástrico (Taylor y Blaser, 1991). Morris y cols. (1987) demostraron de nuevo que tras la ingesta deliberada de *H. pylori* se producía una gastritis aguda sintomática con hipoclorhidia, seguida de una gastritis crónica asintomática hasta que se consiguió la curación de la infección, tras lo cual desapareció la gastritis.

A pesar de las múltiples investigaciones realizadas en los poco más de 20 años transcurridos desde el descubrimiento de *H. pylori*, no se conoce con exactitud cuál o cuáles son los mecanismos implicados en la transmisión de esta infección. En este sentido existen evidencias que hacen sospechar que puede hacerse a partir de una fuente ambiental común ó directamente persona a persona (lo que parece lo más probable), a través de varias rutas, siendo las más probables la fecal-oral, la oro-oral y la gastro-oral, no excluyentes entre sí.

Diferentes modos de transmisión podrían ser de gran utilidad al microorganismo para garantizar la supervivencia de la especie, desconociéndose en la actualidad qué modalidad predomina. Es posible que en países o comunidades con bajo grado de higiene, la ruta fecal-oral sea la principal y que en comunidades con mayor desarrollo y hábitos higiénicos adecuados la oro-oral sea la dominante (Mégraud, 1995; Sahay y Axon, 1996; Cover, 1997a; Martín de Argila y Boixeda, 2004). La detección del ADN de *H. pylori* mediante técnicas de PCR en heces, aguas residuales, saliva y placa dental refuerza estas teorías, si bien este hallazgo no implica que existan en estas localizaciones formas viables que puedan ser transmisibles, y solamente el aislamiento mediante cultivo les ha conferido solidez (Sahay y Axon, 1996).

Es importante conocer el modo o los modos de transmisión de la infección, para de esta manera poder adoptar medidas encaminadas a prevenir su diseminación, y también para poder identificar a poblaciones con alto riesgo de adquisición, especialmente en áreas de elevada prevalencia de enfermedades asociadas a la misma (Go, 2002).

9.1.1. Vía fecal-oral

La transmisión por vía fecal-oral es posiblemente la más importante a nivel mundial, pudiendo actuar el agua y los alimentos contaminados por este microorganismo como transmisores. Se ha detectado ADN de *H. pylori* en aguas de consumo y algunos estudios epidemiológicos muestran asociación entre la infección

y el tipo de agua empleada para consumo, así como con la ingesta de vegetales crudos regados con aguas no tratadas (Stone, 1999). El aislamiento de *H. pylori* a partir de heces humanas ha sido dificultoso, posiblemente asociado con la inhibición causada por otros microorganismos fecales o por su destrucción debido a la presencia de ácidos biliares, aunque Thomas y cols. (1992) en Gambia y Kelly y cols. (1994) en Gran Bretaña, han conseguido aislarlo a partir de muestras frescas. Este hecho parece indicar una corta supervivencia de las bacterias en los excrementos, desconociéndose si un sujeto infectado elimina microorganismos de manera continuada o intermitente por vía fecal. La detección en heces y aguas fecales del ADN de *H. pylori* mediante técnicas de PCR le da consistencia a esta hipótesis, y la refuerza el aislamiento de otras especies de *Helicobacter* de las heces de sus hospedadores, como *H. mustelae*, aislado de heces de hurón (Fox, 1993; Queral, 2005). En un interesante experimento realizado por Parsonnet y cols. (1992) con 16 sujetos infectados, no se consiguió el cultivo de *H. pylori* de muestras de heces en ningún caso, pero cuando se administró un catártico, el cultivo fue positivo en 7 individuos de 14.

Se ha sugerido que las moscas comunes (*Musca domestica*) podrían actuar como vectores en la transmisión de la infección, un hecho nada sorprendente puesto que es conocido su papel en la transmisión de otras infecciones gastrointestinales, como shigellosis, salmonelosis y cólera. Grübel y cols. (1997) realizaron con éxito un experimento empleando moscas de esta variedad, exponiéndolas a placas de cultivo con *H. pylori*, para posteriormente sacrificarlas, logrando aislar microorganismos viables de su superficie, de su tracto digestivo y también de sus excrementos, hasta 30 horas después de la exposición. Este posible papel como vector transmisor de la infección también ha sido estudiado por Osato y cols. (1998), quienes alimentaron moscas comunes con heces humanas portadoras de *H. pylori*, también con la intención de aislar el microorganismo de las mismas tras su sacrificio. Al no conseguirlo, en este caso empleando una exposición al microorganismo más cerca de las condiciones naturales que en el experimento anterior, estos autores han propuesto que sería improbable que la mosca común actuase como vector o como reservorio de *H. pylori*.

También se ha sugerido que las cucarachas podrían actuar como vectores potenciales de la infección, al conseguirse el aislamiento de *H. pylori* de las heces de insectos de esta clase previamente expuestos al microorganismo (Imamura, 2003).

Klein y cols. (1991) han realizado en Perú un estudio epidemiológico en niños, y la procedencia del agua de consumo parece ser un factor importante, puesto que independientemente del estatus socioeconómico, han encontrado una prevalencia significativamente mayor en los que consumen agua municipal con respecto a los que consumen agua de pozo. En este último país también se ha llevado a cabo un estudio para detectar *H. pylori* mediante PCR en muestras de agua tomadas de diferentes puntos de suministro en las proximidades de Lima, determinándose la presencia de *H. pylori* en el 23% de las muestras (Hulten, 1996). También en Colombia y México se han analizado muestras de agua de consumo humano y se ha detectado ADN de *H. pylori* (Sahay y Axon, 1996; Go, 2002). Adicionalmente, en un estudio seroepidemiológico realizado en la República asiática de Kazajistán, la prevalencia también se asoció con la procedencia del agua en la infancia, siendo del

100% si se recogía del río y del 74% en caso de usarse la traída municipal (Nurgalieva, 2000). En cambio, en los estudios efectuados en China no se ha visto correlación entre la infección y la contaminación fecal del agua, quizás por la práctica extendida de hervir el agua de consumo (Sahay y Axon, 1996). Hasta la fecha no se ha conseguido cultivar el *H. pylori* del agua, aunque se ha logrado determinar que puede sobrevivir en agua bajo diferentes condiciones hasta 16 días y durante 10 días en leche (West, 1990; West, 1992; Fan, 1998). Carbone y cols. (2005) han detectado ADN de *H. pylori* mediante PCR en muestras de agua del mar, sugiriendo que el medio marino podría igualmente actuar como un reservorio de la infección.

La concordancia entre la adquisición de anticuerpos anti-*H. pylori* y anticuerpos contra el virus de la hepatitis A, una infección de reconocida transmisión por vía fecal-oral, podría emplearse como un argumento más a favor de esta forma de contagio. Sin embargo, mientras que algunos estudios muestran una concordancia fuerte, como el realizado en San Marino sobre la población general por Petrolani y cols. (1997), en otros no se ha conseguido demostrar (Stone, 1999; Go, 2002).

9.1.2. Vía gastro-oral

Es conocido que la infección aguda puede causar vómitos y aclorhidria, lo que facilitaría la diseminación y la supervivencia del microorganismo en un medio no tan ácido (Sahay y Axon, 1996). La ruta gastro-oral ha sido investigada por Luzzo y cols. (2000), en cien niños y adolescentes con residencia urbana en el sur de Italia, que habían sido remitidos para la realización de una endoscopia oral. El 44% estaban infectados, y a todos los participantes o a sus padres se les preguntó acerca de diversos aspectos supuestamente relacionados con la infección, entre ellos la existencia de historia de vómitos en el caso índice y en sus hermanos. Tanto en el análisis bivalente como en el multivariante, se demostró una relación directa entre la infección y la historia de vómitos en los hermanos del caso, sugiriendo los autores que actualmente esta ruta podría ser en los niños más importante que la feco-oral o la oro-oral. Poco tiempo antes, se había publicado el aislamiento de *H. pylori* del vómito procedente de niños con gastroenteritis, lo que refuerza esta hipótesis, describiéndose un caso con *H. pylori* positivo en el vómito detectado con técnica de PCR en que la serología inicialmente negativa, se positivizó posteriormente, por lo se postuló que sus síntomas podrían deberse a una infección aguda por *H. pylori* (Leung, 1999).

En 1996 se había publicado un caso de transmisión a un médico que había realizado la respiración boca a boca a un paciente que había vomitado recientemente, si bien este posible contagio no se estableció en base a la detección de *H. pylori* en el vómito, sino a la aparición de dispepsia en el doctor dos meses después de la maniobra de resucitación y a la detección de anticuerpos anti-CagA inexistentes previamente (Figura, 1996).

Con la colaboración de 16 voluntarios infectados a los que se les provocó el vómito, Parsonnet y cols. (1999) consiguieron cultivar *H. pylori* a partir de muestras de los vómitos de los 16 casos, de muestras del aire tomadas tras el vómito a 0,3

metros de distancia en 6 casos, y de muestras de la saliva tras el vómito en 9 casos. Antes del vómito, también se habían recogido muestras de aire y saliva, con crecimiento de las bacterias sólo en las muestras de saliva de 3 sujetos. En dicho estudio estimaron que cada mililitro de vómito podría contener hasta 10^6 microorganismos, lo que le confiere una gran capacidad para descargar millones de bacterias al ambiente.

También se han publicado la infección aguda de dos niños gemelos 3 semanas después de que su madre padeciese repetidos vómitos, y la de un investigador que procesaba rutinariamente jugo gástrico. Algunos estudios han mostrado una asociación entre la infección en niños y la infección en sus madres, pero no en sus padres, proponiéndose un contagio de madre a niño, si bien otra explicación alternativa sería el contagio del niño a la madre, el progenitor que generalmente más contacto tiene con sus hijos y sus secreciones, el vómito entre ellas (Parsonnet, 1999; Stone, 1999).

9.1.3. Vía oro-oral

A favor de esta ruta está el aislamiento mediante cultivo de *H. pylori* de muestras de saliva y placa dental, genéticamente similar a *H. pylori* de origen gástrico. También es importante que se hay detectado ADN de *H. pylori* mediante PCR (Desai, 1991; Ferguson, 1993). La tasa de recuperación de estas localizaciones es ampliamente variable (oscilando entre el 0% y el 100%), lo que puede deberse por una parte a diferentes metodologías empleadas, aunque se ha sugerido que *H. pylori* no coloniza la boca de manera permanente, sino de forma ocasional, probablemente en asociación con episodios de reflujo gastroesofágico (Madinier, 1997). También se ha detectado mediante PCR este microorganismo bajo las uñas de los participantes en un estudio realizado en Guatemala, proponiéndose que podría contribuir a la transmisión por vía oro-oral u otras (Dowsett, 1999).

En diferentes trabajos se ha repetido el hallazgo de una mayor prevalencia de la infección en los familiares convivientes con los sujetos infectados, lo que podría obedecer a un contagio directo persona a persona de tipo oro-oral. En uno de estos estudios realizado entre familiares, el 68% de los esposos de los sujetos índice infectados también lo estaban, frente al 9% de los esposos de los sujetos índice no infectados. Además, estaban infectados el 40 % de los niños que tenían al menos infectado a uno de sus padres, cuando sólo lo estaban el 3% de los que no tenían ningún progenitor afectado. No puede negarse la posible existencia de una transmisión directa, aunque también la exposición a una fuente de infección externa común podría explicar estos resultados (Malaty, 1991). Sin embargo, cuando se han empleado estudios moleculares para analizar las cepas de los sujetos con recurrencia de la infección y las cepas de sus parejas, el frecuente hallazgo de diferencias parece restar importancia a esta vía (Gisbert, 2002; Luman, 2002).

Un estudio de casos y controles llevado a cabo en la ciudad de Bobo Dioulasso (Burkina Faso) analizando niños de 9 meses a 5 años y sus madres, puso de manifiesto que la infección era más frecuente en los niños que habían recibido comida premasticada por sus progenitoras, y por tanto en contacto con el contenido

de la cavidad oral (Albenque, 1990). Es controvertido si la práctica común por poblaciones asiáticas de usar palillos para la alimentación aumenta el riesgo de infección, habiéndose demostrado la presencia de ADN de *H. pylori* en los mismos de forma ocasional, por lo que el riesgo de contagio por esta vía parece ser bajo (Leung, 1997; Leung, 1998b).

Por otro lado, se ha comprobado la transmisión entre perros infectados con *H. felis* pero no entre roedores, lo que parece guardar relación con el acto de lamerse ente sí propio de cánidos pero no de roedores (Deltre y Koster, 2000). En un estudio realizado con los habitantes de una villa del sur de Italia se han analizado la seroepidemiología de *H. pylori* y del virus de Epstein-Barr, este último de conocida transmisión oro-oral, comprobándose la falta de correlación entre ambas infecciones (Luzza, 1998). También en contra de la importancia de esta ruta de transmisión se pueden citar, por ejemplo, la ausencia de un mayor riesgo de infección en dentistas y en individuos con múltiples parejas sexuales (Stone, 1999).

9.2. Estudios epidemiológicos

Se han realizado estudios epidemiológicos en diferentes países de todo el mundo con la intención de estimar la prevalencia de la infección por *H. pylori* y analizar factores de riesgo implicados en su adquisición. Se han empleado como pruebas de diagnóstico principalmente la serología en plasma, y en ocasiones el test de aliento con urea marcada con ^{13}C ó ^{14}C . Algunos estudios han incluido únicamente a individuos adultos, mientras que otros los han incluido de todas las edades. Merced a ellos, se ha estimado que globalmente esta infección podría estar afectando al menos a la mitad de la población mundial, constituyendo una de las infecciones más frecuentes en los seres humanos (Bardhan, 1997; Cover, 1997a; Martín de Argila y Boixeda, 2004).

Sin embargo, es notorio que un número importante de los trabajos publicados muestran defectos metodológicos que obligan a tomar con cautela sus resultados. En muy pocas ocasiones la muestra poblacional se ha obtenido al azar a partir de la población general. En la mayoría de los casos las muestras se han extraído de donantes de sangre, de sujetos atendidos en consultas de atención primaria o especializada, o se han captado los participantes mediante anuncios, en ocasiones a cambio de una retribución económica. Además, no infrecuentemente se han excluido a sujetos con síntomas dispépticos, historia ulcerosa previa, cirugía gástrica o administración previa de terapia de erradicación para *H. pylori*. Las muestras así obtenidas pueden no ser representativas de las poblaciones generales de procedencia de los individuos estudiados, ni los resultados extrapolables a tales poblaciones, y a la hora de interpretarlos habrá que tener en cuenta estos sesgos de selección. Los donantes son, en conjunto, posiblemente más sanos que los individuos de la población general, y quizás en ellos exista una menor prevalencia de enfermedades, mientras que las muestras obtenidas de pacientes que buscan atención médica, sobre todo si son dispépticos, permitirán detectar probablemente una prevalencia más alta. En cuanto a la captación remunerada, suelen responder a estas llamadas los sujetos

de estratos sociales más bajos, donde la prevalencia de ciertas enfermedades es mayor. En ocasiones el grupo estudiado presenta unas características concretas como la pertenencia a una clase social determinada, o un rango de edades reducido, tal que los factores de riesgo asociados a la infección resultantes habrá que limitarlos a los sujetos que cumplan esas características, sin poder generalizar los hallazgos a la población general de procedencia (Xia y Talley, 1997; Sorberg, 2003).

En caso de que la selección se haga al azar sobre la población general, lo que sería deseable, es importante tener en cuenta la tasa de participación, que ha de ser elevada para que los resultados obtenidos puedan extrapolarse a esta última, por lo que al menos debería conseguirse un 50% o más de participación, y deberían estudiarse los motivos de la negativa a participar. Por otro lado, sucede con frecuencia que el tamaño muestral es reducido, y no se ha estimado previamente para que los resultados obtenidos sean aplicables con una adecuada precisión a la población general. También ocurre que en los estudios de casos y controles, estos últimos no siempre constituyen un grupo de características ideales para ser tomado como referencia. A menudo se cometen errores con el método de diagnóstico usado, mayoritariamente la determinación de anticuerpos de tipo IgG anti-*H. pylori* en suero. Hay en el mercado muchos preparados comercializados para su detección, con sensibilidades y especificidades muy dispares, y aunque cada fabricante ha efectuado ensayos que permiten asignar una sensibilidad y especificidad a su test, es recomendable realizar una validación local con la población a estudiar. En muchos de los estudios publicados no se ha efectuado tal validación y debido a la utilización de distintos tests en cada uno de ellos, se hace difícil comparar los resultados entre sí. Adicionalmente, ha de mencionarse que en ocasiones se han analizado muestras de suero que han permanecido bastantes años congeladas, y es posible que su conservación no siempre haya sido la ideal, pues podrían haberse producido descongelaciones y posteriores congelaciones causando una pérdida de anticuerpos, lo que alteraría evidentemente los resultados de su detección (Cullen, 1993; Bardhan, 1997).

Otro problema que ha de tenerse en cuenta al emplear los métodos diagnósticos indirectos es que, por lo general, se han validado solamente en adultos, y los puntos de corte empleados para establecer el diagnóstico de la infección podrían no ser adecuados en los niños, principalmente en los de corta edad (Deltreue y Koster, 2000).

9.2.1. Prevalencia de la infección en la población general

La prevalencia de la infección por *H. pylori* en una comunidad depende de tres factores: la tasa de adquisición de la infección, la tasa de desaparición, y la persistencia tras el contagio (Buckley, 1998). Con independencia de los defectos metodológicos mencionados, de los resultados obtenidos a nivel mundial, se desprende que existe una prevalencia elevada en países en vías de desarrollo (80-90%), y una prevalencia menor en países desarrollados (30-50%). Ello obedece, probablemente, a una mayor facilidad de transmisión en áreas con peores condiciones socioeconómicas, con peor higiene, peor estado nutricional de los individuos y mayor tamaño familiar, existiendo subgrupos de población en países

desarrollados con prevalencia más alta que la de la población general por cumplirse también estas características que facilitan el contagio (Go, 2002; Martín de Argila y Boixeda, 2004).

De entre los estudios efectuados en Europa destaca el publicado por Gasbarrini y cols. (1995), efectuado en un país entero, la República de San Marino, con 17.000 habitantes distribuidos en 9 distritos. La muestra poblacional, constituida por 2904 individuos, se obtuvo de la población adulta (edad igual o mayor de 18 años) residente en el país, aleatorizada por edad, sexo y distrito. A todos los seleccionados se les envió una carta en la que se explicaba el propósito del estudio, y por vía telefónica se concertó una cita para la realización de una entrevista (todas fueron efectuadas por el mismo médico) y proceder a la extracción sanguínea para el análisis serológico. La tasa de participación, del 77%, permitió estudiar a 2237 individuos, de los cuales 1137 estaban infectados, lo que equivale a una prevalencia del 51%.

También importante es el trabajo de Murray y cols. (1997) en Irlanda del Norte, quienes analizaron la presencia en suero de anticuerpos anti-*H. pylori*, dirigiéndose a la población general adulta residente en Belfast y alrededores. En este caso se obtuvo una muestra poblacional inicial, constituida por 10.992 individuos de 12 a 64 años de edad, a partir de los datos de tres encuestas de salud previamente efectuadas en las que la selección había sido realizada al azar; con una participación del 58,4%, se obtuvo una prevalencia global del 50,5%. Bazzoli y cols. (2001) realizaron un estudio en un área rural del norte de Italia, empleando la prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C . Determinaron la prevalencia en 1533 sujetos de 28 a 80 años de entre 1840 sujetos que años atrás habían participado en otro estudio epidemiológico, resultando ser del 67,9%.

En la República de Chequia, Bures y cols. (2006) analizaron la prevalencia de la infección empleando la prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C . Estudiaron a 2509 individuos seleccionados al azar de entre 30.012 sujetos de la población general, y detectaron una prevalencia del 41,6%. Entre otros trabajos publicados y llevados a cabo también en Europa, de calidad inferior a los anteriores por extraer las muestras de donantes de sangre o sujetos que acuden a consultas médicas, encontramos por ejemplo tasas de prevalencia de 39,2% en Alemania (Breuer, 1996), 73% en Polonia (Matysiak-Budnik, 1996), y 63% en una población del sur de Italia (Luzza, 1997), en este último caso con inclusión de la población infantil y con validación de la técnica en la misma. En Rusia, un estudio serológico efectuado en San Petersburgo con 520 sujetos asintomáticos de 1 a 75 años mostró una prevalencia del 44% en niños y del 88% en adultos, cifra similar a la obtenida en adultos del sur de Estonia, 87%, y en Novosibirsk (Siberia) con anticuerpos anti-*H. pylori* en casi el 85% de los habitantes entre 25 y 44 años (Go, 2002). En una muestra de casi 5000 sujetos daneses de 40–65 años elegidos al azar, Wildner-Christensen y cols. (2002) han encontrado una sorprendente prevalencia del 17,6%.

Entre países de América también hay notables diferencias. En Estados Unidos, Graham y cols. (1991a) analizaron muestras de suero de 4985 voluntarios, todos procedentes del área metropolitana de Houston, y también les realizaron un test de aliento con urea marcada con ^{13}C . En 441 sujetos obtuvieron resultados

concordantes con ambas pruebas y la prevalencia apreciada, del 52%, apenas estuvo modificada por la exclusión de los sujetos con resultados discordantes. En el mismo país, Everhart y cols. (2000a) encontraron una prevalencia del 32,5% analizando sueros de 7465 personas, participantes en la tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Un curioso resultado es el obtenido en una comunidad de la etnia Inuit de Canadá, pues el 50,8% de los sueros analizados de 256 individuos resultaron positivos, pero el 35,3% de los negativos tenían anticuerpos anti-*H. pylori* del tipo CagA, tal que si éstos se sumasen a los anteriores, la prevalencia sería del 66%. Este fenómeno, también observado por otros investigadores, podría obedecer a que la respuesta humoral ante la infección por *H. pylori* es heterogénea, y en algunas personas el antígeno dominante es el CagA (McKeown, 1999). En otros países de América como Argentina, Olmos y cols. (2000) han descrito una seroprevalencia de 35,7 +/- 3,8%. En México Torres y cols. (1996) detectaron una seroprevalencia del 66,4% con una muestra poblacional obtenida de la población general del país entero. En una población de Guatemala de 2500 habitantes, Dowset y cols. (1999) analizaron la presencia de anticuerpos anti-*H. pylori* en 242 sujetos elegidos al azar (rango de edad: 12, >65), empleando un test serológico rápido, detectándose un resultado positivo en el 58% de los individuos.

En Egipto y Libia se han comunicado seroprevalencias del 72% y 76% respectivamente, (Metwally, 2000; Bakka y Salih, 2002). En Zaire, Glupczynski y cols. (1992) empleando el test de aliento con ^{14}C , validado para adultos, encontraron la infección en el 77,4% de los individuos estudiados, voluntarios asintomáticos de 5 a 67 años. Destaca de entre los trabajos realizados en África uno procedente del norte de Nigeria, donde la incidencia de la úlcera péptica es baja, efectuado por Holcombe y cols. (1992). Estos investigadores estudiaron mediante serología la prevalencia de la infección por *H. pylori* en la población general, incluyendo a niños mayores de 5 años y a adultos, eligiendo al azar una muestra poblacional representativa constituida por 268 individuos, encontrando en el 85% anticuerpos anti-*H. pylori*. Un interesante estudio seroepidemiológico es el publicado por Mégraud y cols. (1989), efectuado en Francia, Argelia, Vietnam y Costa de Marfil. Las muestras de todos los seleccionados se analizaron con el mismo test serológico, lo que permite comparar los resultados; ahora bien, sólo la muestra poblacional de Costa de Marfil estaba seleccionada al azar, procediendo las restantes de donantes de sangre o de sujetos atendidos en consultas médicas. Mientras que en los adultos franceses mayores de 40 años la prevalencia se estabilizaba en torno al 35%, entre el 75 y 90% de los adultos de Vietnam, Argelia y Costa de Marfil estaban infectados.

En Asia, Lin y cols. (1993) han estudiado una muestra extraída al azar de la población general de tres poblaciones en Taiwan, constituida por 823 sujetos, niños y adultos (rango de edad: < 10, > 70), no mencionándose la tasa de participación, resultando una seroprevalencia del 54,4%. Este resultado es similar al de Kawasaki y cols. (1998) en Nepal, del 56,8%, e inferior al 79% de la India publicado por Graham y cols. (1991b). En una provincia del sur de China se ha obtenido una prevalencia del 44,2% empleando una diferente metodología de captación, pues los niños y adultos residentes en la ciudad fueron escogidos al azar entre los participantes en programas de reconocimiento médico anual, y los residentes en el medio rural se seleccionaron en función de la procedencia del agua de consumo (Mitchell, 1992). En Myanmar Flynn y cols. (2001) han detectado una seroprevalencia

de 69% en individuos de 3 meses a 74 años, alcanzando un pico máximo del 90% entre los 15-20 años. En Japón, un país de alto grado de desarrollo, la prevalencia también es elevada, de hasta un 80% en mayores de 50 años, con cifras mucho menores en niños y adultos jóvenes, 3% a los 10 años de edad y 14% entre 10 y 20 años (Goto, 1996). Reseñable es la bajísima prevalencia encontrada en Malasia por Uyub y cols. (1994), de solamente el 4,2% en donantes de sangre y el 4,8% en sujetos atendidos en consultas ambulatorias.

Con respecto a estudios epidemiológicos efectuados en Oceanía, en Australia destaca una seroprevalencia del 14,6% en blancos y del 0,7% descrito en aborígenes (Dwyer, 1988a). En la ciudad de Ballarat (Australia), con 78.000 habitantes, se ha analizado una muestra procedente de la población adulta con selección aleatorizada según el censo electoral, hallándose una prevalencia del 30,6% (Peach, 1997). Destaca en este trabajo la tasa de participación del 83%, pero ha de mencionarse que la muestra se obtuvo de otra mayor constituida por el 68% de los participantes en un estudio anterior de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. En la Tabla IV se muestran las características principales de algunos de estos estudios epidemiológicos.

En distintas áreas geográficas de España se ha analizado la prevalencia de la infección por *H. pylori*, generalmente en población adulta, y con los resultados obtenidos puede decirse que en nuestro país existe un patrón epidemiológico de prevalencia intermedia, no tan alta como la de los países menos desarrollados y no tan baja como la de los países con alto grado de desarrollo. Castellot y cols. (2001) efectuaron su estudio en la Comunidad Autónoma de Canarias. De ámbito provincial han sido los trabajos de Rodrigo y cols. (1997) en Asturias, Cilla y cols. (1997) en Guipúzcoa y González y cols. (2003) en Cuenca, dirigiéndose a la población de una localidad el de Carballo y cols. (1995) en Guadalajara ciudad, y el de Caballero y cols. (2000), realizado en Motril (Granada). Mientras que el de Navarro y cols. (1999) se ha realizado en el noreste de la provincia de Barcelona, el de Baena y cols. (2002) se ha efectuado en residentes de la ciudad de Barcelona, todos adscritos a un área básica de salud, y el de Rafols y cols. (2000) en residentes de la ciudad de Gerona, igualmente adscritos a un centro de salud. En el resto de los estudios publicados no se especifica claramente la procedencia de la muestra poblacional (Reina, 1989; Navarro, 1992; Martín de Argila, 1996a). El método diagnóstico utilizado por un grupo de investigadores ha sido la prueba del aliento con ^{13}C (Rafols, 2000) y en todos los demás se ha empleado la serología, aunque sólo en un caso se realizó su validación (Navarro, 1992), y en otro se utilizó un test validado previamente en su área geográfica (Baena, 2002). Únicamente en tres de ellos la muestra se ha obtenido de la población general a partir del censo poblacional (Carballo, 1995; Caballero, 2000; Castellot, 2001). En el resto se ha obtenido a partir de donantes de sangre, voluntarios, sujetos atendidos en consultas u hospitalizados. Este último es el principal defecto metodológico, que como ya se ha comentado, es un defecto común a la mayoría de los estudios de este tipo efectuados en otros países. Tampoco parece correcto excluir a individuos con el antecedente de patología gastroduodenal, como han hecho Rodrigo y cols. (1997), puesto que se pierde información acerca de la población general, de la que indudablemente también forman parte.

Tabla IV. Prevalencia de la infección por *H. pylori* en diferentes países. (N: tamaño muestral. TAU: test de aliento con urea marcada).

Autor (año)	País	N (rango edad)	Método diagnóstico	Tipo de población	Prevalencia
Gasbarrini (1995)	San Marino	2237 (18->70)	Serología	Población general	51%
Breuer (1996)	Alemania	260 (18-61)	Serología	Donantes de sangre	39,2%
Matysiak- Budnik (1996)	Polonia	656 (0-85)	Serología	Donantes de sangre	73%
Murray (1997)	Gran Bretaña	4742 (12-64)	Serología	Población general	50,5%
Bazzoli (2001)	Italia	1533 (28-80)	TAU	Población general	67,9%
Bures (2006)	Chequia	2509 (5-100)	TAU	Población general	41,6%
Graham (1991)	Estados Unidos	485 (15-80)	Serología TAU	Voluntarios	52%
Everhart (2000)	Estados Unidos	7465 (20->70)	Serología	Población general	32,5%
Olmos (2000)	Argentina	754 (0-80)	Serología	Pacientes de consulta	35,7 +/- 3,8%
Holcombe (1992)	Nigeria	268 (5->60)	Serología	Población general	85%
Glupczynski (1992)	Zaire	133 (5-67)	TAU	Voluntarios	77,4%
Graham (1991)	India	238 (3-70)	Serología	Pacientes de consulta	79%
Lin (1993)	Taiwan	823 (<10->70)	Serología	Población general	54,4%

De entre estos estudios españoles destacan la baja prevalencia encontrada por Reina y cols. (1989) en Mallorca (21,1%), y la alta prevalencia encontrada por Carballo y cols. (1995) en Guadalajara (84%), mientras que en la mayoría del resto de trabajos publicados esta cifra se sitúa en torno al 50%. Quizás el resultado del grupo mallorquín se pueda atribuir a la técnica empleada, una inmunofluorescencia indirecta preparada en su laboratorio, no mencionando los autores que la hayan sometido a validación en su área geográfica. Sorprendente también es el resultado detectado en la población de Guadalajara, más propio de un país en vías de desarrollo, si bien en este caso pocas objeciones se pueden poner porque el estudio ha sido bien diseñado, con una muestra extraída del censo poblacional estratificada por edad y sexo. También elevada es la prevalencia obtenida por Castellot y cols. (2001) en Canarias, del 65,6%, un resultado obtenido con la inclusión de adultos y niños. Seguramente la prevalencia en adultos sería mayor que la global, sin embargo este dato no se menciona. En el resumen de la comunicación por desgracia tampoco se menciona la tasa de participación. Las características principales de estos estudios se muestran en la Tabla V.

El desarrollo económico ha traído consigo una decreciente prevalencia global de la infección por *H. pylori*, a expensas de una menor adquisición, lo que se puede apreciar en estudios como el efectuado en Japón por Fujisawa y cols. (1999), quienes analizaron 1015 muestras de suero obtenidas de diferentes individuos de 0 a 89 años, participantes en programas de salud en 1974, 1984 y 1994, encontrándose seropositividad respectivamente en el 72,7%, 54,6% y 39,3% de los sujetos. Comparando los resultados de las tres series según la edad, se comprueba como la diferencia más importante recae en los individuos más jóvenes, menores de 20 años, que de una prevalencia en torno al 40% en la serie de 1974 ha pasado al 15% en las series de 1984 y 1994. Este descenso lo atribuyen a las mejoras económicas y sanitarias acaecidas a partir de 1950 en Japón, tras el fin de la Segunda Guerra Mundial. A similares mejoras atribuyen Roosendaal y cols. (1997) el descenso del 52% en la prevalencia observado al comparar muestras de suero de niños y adolescentes holandeses de similares grupos de edades, extraída unas en 1978 y otras en 1993. Si continúa el declive de la infección, comentan estos últimos autores, en las próximas décadas muy probablemente menos de un 20% de la población de Holanda estará infectada.

También contribuye a establecer la prevalencia de la infección en una comunidad la desaparición de la misma, un fenómeno descrito principalmente en niños, pero que también se produce en adultos (Bardhan, 1997). No son muchos los estudios que han analizado este aspecto, entre ellos cabe mencionarse un estudio japonés que encuentra tasas de serorreversión anuales inferiores a las de seroconversión, pero al producirse ambas situaciones en distintas edades implica que la prevalencia hallada para un grupo determinado no refleja exactamente la adquisición al no poder evaluarse la tasa de eliminación de la infección (Banatvala, 1994). En el estudio de Cullen y cols. (1993), de 55 sujetos adultos seropositivos en 1969, en 12 (21,8%) no se detectaron anticuerpos anti-*H. pylori* en 1990, una serorreversión de casi un 1% anual, lo que unido a una seroconversión anual próxima al 0,3%, explicaría que en la cohorte analizada la prevalencia fuese menor en 1990 que 21 años antes.

Tabla V. Prevalencia de la infección por *H. pylori* en distintas provincias de España. (CCAA: Comunidad Autónoma. N: tamaño muestral. TAU: test de aliento con urea marcada).

Autor (año)	Provincia ó CCAA	N (rango edad)	Tipo de población	Método diagnóstico	Prevalencia
Reina (1989)	Mallorca	231 (20-82)	Donantes de sangre y voluntarios	Serología	21,1%
Navarro F. (1992)	Barcelona	139 (0->50)	Donantes de sangre. Pacientes de consulta	Serología	60%
Carballo (1995)	Guadalajara	297 (20-79)	Población general	Serología	84%
Martín de Argila (1996)	Madrid	381 (5-77)	Donantes de sangre. Pacientes de consulta	Serología	53%
Cilla (1997)	Guipúzcoa	1335 (2-78)	Hospitalizados	Serología	54%
Rodrigo (1997)	Asturias	480 (0->80)	Familiares de pacientes con hepatitis. Pacientes de consulta y hospitalizados	Serología	49,2%
Navarro M. (1999)	Barcelona	214 (0-90)	Pacientes atendidos en urgencias y sometidos a cirugía menor	Serología	38,7%
Caballero (2000)	Granada	158 (20-84)	Población general	Serología	52%
Rafols (2000)	Girona	397 (14-80)	Población general	TAU	56,1%
Castellot (2001)	Canarias	657 (5-77)	Población general	Serología	65,6%
Baena (2002)	Barcelona	267 (0->69)	Pacientes de consulta	Serología	52,4%
González (2003)	Cuenca	402 (18-65)	Donantes de sangre	Serología	68%

Otros estudios realizados en países desarrollados, la mayoría incluyendo solamente adultos, muestran también una serorreversión superior a la seroconversión, y en los estudios efectuados en niños se aprecia una alta tasa de eliminación, sirviendo como ejemplo un estudio sueco en el que tras un seguimiento de casi 11 años de 294 sujetos, inicialmente de 6 meses de edad, solamente el 3% permanecía seropositivo cuando el 13,6% lo había sido en algún momento durante la duración del estudio (Rosentock, 1996a; Granström, 1997). En países menos desarrollados, aunque también se produce una pérdida espontánea de la infección, es mayor la tasa de adquisición (Bardhan, 1997). Pocos estudios han analizado lo que sucede en niños de corta edad, entre ellos se puede citar el de Klein y cols. (1994) usando la prueba de aliento con ^{13}C , hallando una prevalencia decreciente en los niños desde los 6 a los 18 meses, del 71,4% al 47,9%.

Una constante en la mayoría de los estudios publicados en diferentes países es una prevalencia menor en los sujetos de avanzada edad, de 70 o más años, con respecto a los de edades medias, lo que podría explicarse por la eliminación de la infección tras una prolongada persistencia, cabiendo otras posibilidades que serán comentadas más adelante al hablar de la edad como factor epidemiológico (Bardhan, 1997). También se ha atribuido una disminución de la prevalencia al uso de antibióticos (amoxicilina y en general derivados de penicilina), principalmente en la infancia (Rodrigo, 1997).

9.2.2. Incidencia de la infección

Menos numerosos que los anteriores son los trabajos en los que se ha analizado la incidencia de la infección por *H. pylori*, pero la información que aportan es de enorme importancia para ayudarnos a comprender su transmisión en distintas poblaciones y en diferentes generaciones. Aunque la historia natural de la infección no se ha definido con toda precisión, de estudios epidemiológicos y terapéuticos se deduce que una vez adquirida, permanece durante muchos años en el hospedador, quizás para toda la vida. La infancia parece ser la etapa donde existe más susceptibilidad para adquirir la infección, con una edad de máxima incidencia que podría diferir entre las distintas poblaciones, siendo rara su adquisición en la vida adulta. Puesto que la infección aguda pasa desapercibida la mayoría de las veces, por ocasionar unos síntomas inespecíficos como dolor en epigastrio, náuseas y vómitos, según los casos documentados de ingesta voluntaria o contagio tras la realización de una endoscopia alta, la incidencia debe ser determinada indirectamente en muchas ocasiones a través de estudios epidemiológicos (Bardhan, 1997; Moriari y Hirahara, 1999; Malaty, 2002).

En los países en vías de desarrollo, con tasas de prevalencia muy altas para todos los grupos de edad, la infección se adquiere mayoritariamente en la infancia, y es en la primera década de la vida donde las tasas de incidencia son altísimas, pasando posteriormente a ser insignificantes pues la mayoría de la población ya está infectada. En los países más avanzados, a excepción de grupos marginales o más desfavorecidos, globalmente los resultados de diferentes estudios muestran que en la actualidad existen unas tasas de adquisición en la infancia bajas, y en la edad adulta

también, incluso menores, y la alta prevalencia observada en los sujetos de más edad con respecto a los de menos edad parece obedecer a un efecto de cohorte generacional (Xia y Talley, 1997).

A nivel mundial se estima que a los 10 años de edad más del 50% de los niños están infectados, con prevalencias descritas del 10% en niños de países desarrollados y del 80% para los de países menos desarrollados. Esta amplia diferencia se atribuye a una mayor exposición en los nacidos y criados en regiones menos favorecidas, participando factores como la escasa higiene o el hacinamiento. De todas formas, ha de tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados que la mayoría de los estudios se han hecho empleando métodos serológicos, lo que puede no ser lo más adecuado en niños de corta edad por la menor sensibilidad de los mismos y además en esa edad la aparición de anticuerpos puede tardar nueve meses o más tras la infección (Go, 2002; Pajares, 2002). No ha de olvidarse tampoco que en los primeros meses de vida la existencia de anticuerpos anti-*H. pylori* probablemente sean de procedencia materna (Murray, 1997), lo que no protege contra la colonización por *H. pylori* (Bunn, 2003).

De gran interés es el estudio prospectivo efectuado por Klein y cols. (1994) en niños peruanos de corta edad, empleando el test de aliento con ^{13}C como prueba diagnóstica. Estos investigadores seleccionaron al azar una muestra de mujeres en el último trimestre de embarazo y el 94% les concedió el permiso para estudiar a sus hijos. En total 105 niños de 6 meses fueron incluidos y se les realizó cada 6 meses la prueba diagnóstica, consiguiendo estudiar a 56 hasta que cumplieron los 30 meses de vida. La prevalencia cayó desde el 71,4% en niños de 6 meses, al 47,9% en los de 18 meses, siendo del 51,7% a los 30 meses, comprobándose que 36 niños habían tenido uno o más resultados negativos tras un positivo. Como grupo, las tasas de adquisición y eliminación de la infección fueron bastante similares; sin embargo, en los varones apreciaron una mayor tendencia a la adquisición y menor a la eliminación. Esta reversibilidad de la infección en una corta edad podría estar favorecida por factores inmunológicos o externos no bien caracterizados (Go, 2002). También en Sudamérica, esta vez con 684 niños de los Andes colombianos, Goodman y Correa (2000) hallaron una prevalencia del 53% a los 2 años de edad y del 87% a los 9, empleando la misma prueba diagnóstica. En México, Torres y cols. (1996) han descrito una incidencia anual del 4,1% en niños de hasta 10 años, siendo del 1,5% en la segunda década y del 0,8% en la tercera. En Brasil Oliveira y cols. (1996) han detectado en adultos una seroconversión del 4% anual, con una serorreversión anual de aproximadamente el 1%. Resultados parecidos o incluso superiores se han obtenido en países africanos como Gambia, donde el 84% de los niños están infectados a los dos años y medio, y en Zaire el 66,7% a los 9 años (Glupeczynski, 1992; Thomas, 1999). Rowland y cols. (2006) han efectuado en Irlanda un estudio prospectivo en el que evaluaron la incidencia en 327 niños de 24–48 meses, realizando el test de aliento con urea ^{13}C anualmente durante 4 años. Durante este tiempo 20 niños se infectaron, lo que implica una tasa de 5,05 por 100 personas-año, observándose una adquisición más elevada en los de 2-3 años de edad, y solamente adquirió la infección un niño de más de 5 años.

En ciertos grupos poblacionales de países desarrollados que viven aislados o cohabitan con la población general, comúnmente pertenecientes a razas o etnias

diferentes a la predominante, podemos encontrar tasas de prevalencia o incidencia superiores a la media del país. En niños turcos residentes en Alemania, Rothenbacher y cols. (2000) describieron una prevalencia creciente del 8,9% al año de edad hasta el 31,9% a los 4 años, utilizando la determinación en heces de antígenos de *H. pylori*. En niños de 0 a 12 años de una comunidad indígena de Canadá, con una prevalencia de la infección del 56% evaluada también mediante la detección de antígenos en heces, la reevaluación un año después en 50 casos previamente negativos permitió detectar positividad en 8 nuevos casos, lo que implica una incidencia del 8% anual (Sinha, 2001). En Guipúzcoa, Cilla y cols. (1997) compararon la seroprevalencia en dos grupos de niños de 2 a 15 años de diferente origen, unos de clase media y otros de barrios pobres, con acusadas diferencias a favor de los segundos tanto globalmente (17,4% y 51,7% respectivamente) como por grupos de edades, con seropositividad en el grupo de 2-5 años de 3,1% en los primeros y 55,5% en los segundos.

En Estonia, con un grado de desarrollo medio, han sido descritas unas tasas de seroconversión altas en los primeros años de vida, 27% el primer año, 25% el segundo y 12% el tercero (Vorobjova, 2000). En Estados Unidos, Malaty y cols. (2002) analizaron los sueros de 224 individuos negros y blancos recogidos seriadamente desde los años 1975-76 hasta 1995-96, comprobando que el 8% estaban infectados al inicio del estudio, cuando todos tenían entre 1 y 3 años, y el 24,5% lo estaban al final del mismo, detectando unas tasas anuales de seroconversión de 2,1%, 1,5%, 1% y 0,3% para las edades 4-5, 7-9, 13-15 y 21-23 respectivamente; las tasas anuales de serorreversión encontradas fueron del 2,2% a los 4-5 años, 0,2% en las edades 18-19 años, y 1,1% para el conjunto. En los niños de raza negra tanto la seroconversión como la serorreversión fueron significativamente mayores que en los blancos, achacable quizás a una más intensa exposición o a una menor higiene. También en 166 niños hispanos y negros de Estados Unidos de 2 a 12 años no elegidos al azar, el mismo autor ha descrito una adquisición del 2% anual y una eliminación del 4% anual con un seguimiento medio de 11 meses, empleando el test de aliento con ^{13}C para el diagnóstico (Malaty, 2000).

En Suecia, Granström y cols. (1997) han realizado un seguimiento serológico a 294 niños desde los 6 meses de edad, con 201 seguidos hasta los 11 años, de los cuales 40 (13,6%) tuvieron un resultado positivo al menos una vez, y al final del estudio solamente 6 (3%) tenían anticuerpos anti-*H. pylori*, habiéndose detectado incidencias anuales parciales del 6,4% entre los 10 y 18 meses, 13,3% entre los 18 meses y los 2 años, 2,4% entre los 2 y 4 años, y 0% entre los 4 y 11 años de edad, siendo la incidencia global de 1,7% anual. Sus principales hallazgos han sido que la adquisición de la infección ocurre en la mayoría de las ocasiones antes de los 4 años de edad, y que la serorreversión es elevada en edades tempranas.

Ashron y cols. (1995a) analizaron muestras de 74 individuos elegidos al azar nacidos en Finlandia en 1977, obtenidas secuencialmente en los años 1980, 1983, 1986 y 1989; la seropositividad aumentó de 4,6% a 5,7%, con una incidencia anual de 0,3%. El mismo grupo ha comunicado una incidencia anual en niños finlandeses seguidos desde su nacimiento hasta los dos años de edad de 2,6% (Ashron, 1995b). Algunos investigadores han obtenido en individuos de corta edad cifras más elevadas, y así en Japón, Urita y cols. (2002c) describieron una seroconversión del

4% anual en sujetos de 8 a 15 años, y en niños londinenses de 3 a 8 años, Baker y cols. (1994) la estimaron en el 2,7%. Un resultado inesperado ha sido el comunicado en 249 niños noruegos de 0 a 3 años. En el 52% de los neonatos se detectaron antígenos anti-*H. pylori* en heces, mientras que solamente se detectaron en el 5% de los niños mayores de 1 mes. Este hallazgo podría ser debido, según los autores, a una colonización transitoria en el período neonatal (Stray-Pedersen, 2007).

La adquisición en adultos de los países más desarrollados es bastante baja, oscilando entre el 0,1% y el 1,1% anual, situándose en general en torno al 0,3% y el 0,5% (Everhart, 2000b). En el estudio de Parsonnet y cols. (1992), la tasa de seroconversión ha sido del 0,4% anual en un grupo de epidemiólogos norteamericanos con predominio masculino y de buena situación económica. En Holanda se ha descrito una incidencia anual del 0,3%, al igual que en Italia (Kuipers, 1993; Menegatti, 1996). En Australia, Cullen y cols. (1993) analizaron sueros obtenidos en 1990 de 141 sujetos de 40 a 65 años, elegidos al azar de entre los participantes en unas encuestas de salud llevadas a cabo entre 1966 y 1981 en la población de Busselton (Australia) de unos 9000 habitantes. La inclusión exigía que se dispusiese de suero almacenado de los elegidos, extraído en los años 1969 y 1978, para poder comparar los resultados. Las prevalencias encontradas fueron similares, 39%, 40,9% y 34,8% para los años 1969, 1978 y 1990 respectivamente. De los 86 individuos negativos en 1969, solo 6 (7%), eran positivos en 1990, y de los 55 positivos en 1969 seguían siéndolo 43 (78,2%) en 1990. Sus principales hallazgos fueron en primer lugar, que en 1969 la prevalencia de la infección era mayor de lo que habrían esperado en una muestra constituida por individuos jóvenes, con una media de edad de 33,7 años, y que en los 21 años transcurridos hasta 1990, apenas se habían producido nuevos casos de infección, sugiriéndoles todo ello que la infección se adquiriría primordialmente en edades tempranas de la vida, y que su adquisición sería difícil en edades más avanzadas (del 0,3% anual).

En Finlandia, Kosunen y cols. (1997) analizaron sueros de 224 sujetos en 1994 de los cuales tenían también muestras almacenadas desde 1973. El 52% y el 40% eran seronegativos y seropositivos respectivamente en ambas determinaciones, con seroconversión del 4% y serorreversión del 3,6% tras 21 años, lo que indica que la prevalencia para un grupo de edad determinada estaría en función de la adquisición durante la infancia. En el mismo país, Sipponen y cols. (1996) han descrito una incidencia anual en adultos del 0,4% tras un seguimiento de 15 años, pero del 2% en los individuos de 70 años o más, sin encontrar una clara respuesta a esta diferencia.

De los análisis efectuados a la población anciana cabe mencionar el realizado en Suecia por Gause-Nilsson y cols. (1998), que investigaron la presencia de anticuerpos anti-*H. pylori* en 61 ancianos a los 70, 81 y 90 años, sin apreciarse diferencias significativas respecto a la edad, y con prevalencias en torno al 70%. Quizás cabría esperarse una disminución de la seroprevalencia, un hecho habitual en la mayoría de los estudios epidemiológicos. Un estudio prospectivo efectuado en niños irlandeses erradicados, mostró que tanto la infección como la reinfección eran más frecuentes en los menores de 5 años que en los de más edad (Rowland, 1997b), y en niños de 5 a 14 años residentes en un monasterio de Myanmar, con una seroprevalencia global del 70,3%, se encontró asociación significativa entre la

infección y la edad de entrada en la institución, tal que a menor edad de ingreso le correspondía un mayor riesgo de padecer la infección (Buckley, 2001). Por el contrario, en un trabajo japonés no han encontrado en menores de cinco años anticuerpos anti-*H. pylori*, resultado que podría ser real o bien reflejar la incapacidad de la serología para poner de manifiesto la infección a esa edad (Fujisawa, 1999). En Nueva Zelanda, Fawcett y cols. (1996) determinaron la presencia de anticuerpos anti-*H. pylori* en una cohorte de 785 sujetos de 21 años, participantes desde su infancia en un programa de salud, detectando su presencia en el 4,1%, y de ellos el 74% ya presentaba seropositividad a los 11 años.

Esta mayor vulnerabilidad en niños de corta edad podría ser consecuencia de la falta de educación higiénica, de que precisasen una menor dosis infectiva que los adultos, de repetidos contactos con el microorganismo o de episodios de aclorhidia motivados por gastroenteritis que aumentarían la susceptibilidad. Estos factores estarían ausentes o serían de menor intensidad y frecuencia en edades más avanzadas, incluso en los residentes en áreas de elevada prevalencia, lo que explicaría la menor tasa de adquisición en la vida adulta. De los resultados de diferentes estudios parece desprenderse que, tanto en países en vías de desarrollo como desarrollados, los episodios infectivos ocurren unas cuantas veces durante la vida de un individuo y que la infección suele establecerse en la infancia (Deltreney y Koster, 2000).

Como excepción a lo mencionado hasta ahora en países desarrollados, Urita y cols. (2001) en Japón, han estudiado prospectivamente a 1086 individuos seronegativos, encontrando tras un seguimiento medio de 29 meses que en los mayores de 65 años la seroconversión se había producido en un casi increíble 32,1% de los participantes, y en éstos la serorreversión solamente aconteció en un caso, lo que representa el 0,4%.

9.2.3. Recurrencia de la infección

Una forma diferente de estudiar la adquisición de la infección por *H. pylori* en una población, y de gran trascendencia por sus implicaciones clínicas, es analizar la tasa de reaparición o recurrencia de la infección tras su erradicación si ésta ha sido convenientemente demostrada, obteniéndose cifras entre el 0% y el 47% anual. Esta amplia diferencia es explicable entre otras causas por la diferente metodología usada para la determinación de la infección, por los diferentes tamaños muestrales y tiempos de seguimiento, así como por los distintos regímenes terapéuticos usados, existiendo menor recurrencia cuando se emplean los que han demostrado mayor eficacia (actualmente terapias triples con dos antibióticos y un IBP).

Esta reaparición puede deberse a una reinfección (el paciente se infecta nuevamente, por una cepa de *H. pylori* distinta o similar a la previa) o a una recrudescencia (el paciente posee una cepa similar a la de antes del tratamiento, pues nunca llegó a desaparecer totalmente). No deben confundirse ambas situaciones, aunque pueden ser difíciles de distinguir, y es que tras el tratamiento, las pruebas de diagnóstico de *H. pylori* pueden dar resultados falsos negativos si no se espera un tiempo prudencial antes de practicarlas, cuatro semanas generalmente, y resultados

positivos unos meses después, debido a que si hubo una importante eliminación bacteriana pero no total, con un escaso número sería indetectable su presencia inicialmente, necesitándose de un tiempo suficiente para que hubiese una densidad de microorganismos adecuada para ser detectada con fiabilidad (Xia, 1995a; Gisbert, 2005d).

No parece probable la recolonización bacteriana del estómago por *H. pylori* presentes en la cavidad bucal, donde los antibióticos serían menos efectivos. Esta hipótesis está apoyada por estudios como el de Karczewska y cols. (2002), quienes no encontraron una mayor reaparición del *H. pylori* a nivel gástrico en los sujetos tratados según su persistencia o desaparición en la cavidad oral. Mediante análisis moleculares se ha comprobado que estos casos positivos precoces e incluso tardíos, hasta 12 meses postratamiento, están originados en la mayoría de las ocasiones por cepas idénticas a las existentes antes del intento de erradicación, lo que indica que la infección no había desaparecido y que probablemente no ha habido reinfección sino recrudescencia, no pudiendo descartarse la adquisición de nuevo de una cepa idéntica a la previa procedente de un familiar o de otra fuente. Es más, de detectarse una cepa diferente a la pretratamiento no siempre estaremos ante una reinfección puesto que en un individuo pueden coexistir distintas cepas, y la terapia podría haber seleccionado una previamente minoritaria y no identificada (Xia, 1995b; van der Hulst, 1997; Mitchell, 1998; Gisbert, 2005d). Un factor que además se ha de tener en cuenta a la hora de analizar los resultados es que existen diferentes técnicas de análisis molecular, y que cuando se han empleado dos o más, la concordancia entre ellas no ha sido total, incluso distante de lo ideal, como les ha ocurrido a Hua y cols. (1994), hallando una concordancia del 66,6%.

En sujetos adultos de países desarrollados a quienes se les ha erradicado la infección, hay en general una baja tasa de reinfección. En un par de trabajos efectuados en sujetos erradicados y que tras 12 meses de la terapia no estaban infectados, con un seguimiento de 4 años en uno y 7 en otro, la reinfección se produjo en el 2,2 % y 8,6% de los pacientes, lo que equivale a unas tasas anuales de 0,3% y 1,2% respectivamente (Xia, 1997). Bell y Powell (1996) detectaron 57 reinfecciones en 1182 sujetos erradicados seguidos 9 años, con una tasa anual de reinfección después del primer año del 0,6%. En Holanda, van der Hulst y cols. (1997) realizaron un seguimiento de 173 pacientes erradicados mediante endoscopia con toma de muestras para cultivo e histología durante una media de 3,5 años, disponiendo de las características genéticas de las cepas aisladas de casi todos los pacientes tanto al inicio del estudio como a lo largo del seguimiento, lo que permitió poder compararlas. En este estudio encontraron reaparición de la infección en 9 casos (5,2%), en 2 de ellos por contagio vía endoscópica, en 6 por recurrencia, restando 1 caso no clasificable por haberse malogrado la muestra pretratamiento; sin tener en cuenta los casos de yatrogenia endoscópica, la reaparición sería del 1,2% pacientes/año. En Japón, Okimoto y cols. (2003) han descrito una recurrencia del 5,5% a los 6 meses de haber erradicado a 274 pacientes, que en el 62,5% de los casos se debió a una cepa diferente a la previa. Además, tras un seguimiento de 6 años y contando desde el primer año postratamiento, se detectó una recurrencia de 2% pacientes/año, en el 100% de los casos por una cepa distinta de la inicial.

Se ha comunicado una alta tasa de reinfección en individuos diabéticos insulínodpendientes, del 37% un año después de la erradicación, sugiriéndose que podría deberse a una alteración en la respuesta inmunológica (Ojetti, 2000). En los países de menor desarrollo, la erradicación puede seguirse de una pronta reinfección, y así lo muestran varios trabajos como los realizados en Perú por Berg y cols. (1997) y Soto y cols. (2003). Los primeros autores detectaron que un año después de un tratamiento exitoso, tres cuartas partes de los pacientes estaban de nuevo infectados, lo que indica que la respuesta inmune generada durante la infección no protege contra una nueva infección. Los segundos detectaron una recurrencia del 30,3% a los 18 meses de la erradicación en 192 sujetos, en el 79% de los casos por cepas genéticamente distintas a las pretratamiento. En Polonia, Bielanski y cols. (2002) han descrito una tasa de reinfección anual del 9,6%. En cambio en China, un país también con alta prevalencia de *H. pylori*, y por tanto con esperable elevada tasa de reinfección, Mitchell y cols. (1998) mostraron una baja tasa de reaparición de la infección en 184 sujetos tratados con éxito (1% anual), todos seguidos mediante test de aliento y endoscopia periódicamente durante 2 años; de las 4 reapariciones, tres fueron detectadas en los primeros seis meses de seguimiento, y en un caso se demostró que era debido a recurrencia mediante el análisis molecular de las cepas. Con un menor número de sujetos, 59 casos con erradicación en los 12-36 meses previos, Aydin y cols. (1996) encuentran una reinfección del 3,4% en Turquía, igualmente un país de alta prevalencia.

En nuestro país se han publicado tasas de recurrencia al año de finalizar un tratamiento erradicador, evaluadas mediante el test de aliento con urea ^{13}C de aproximadamente un 7%, aunque también tan bajas como del 1,9%, y en los cinco años posteriores entre el 0% y casi un 2,6% (García, 1996; Gisbert, 1997; Sola-Vera, 1997; Gisbert, 2006c).

En algunos estudios de recurrencia de la infección tanto de países de alto y bajo grado de desarrollo, se ha apreciado que en niños la tasa es superior a la de los adultos, lo que podría deberse a la administración en los primeros de una terapia menos rigurosa y por tanto más proclive al fracaso, aunque también se han descrito tasas similares a las de adultos, como en un estudio alemán, con dos tercios de los niños hijos de inmigrantes, y una recurrencia anual del 2,3% (Goodman y Correa, 1995; Feydt-Schmidt, 2002).

En resumen, podemos decir que en países desarrollados tras la administración de un tratamiento correcto la reinfección por *H. pylori* en adultos parece ser muy baja, y si no se acompaña de estudios genéticos que permitan la identificación de las cepas implicadas, es difícil de diferenciar de una recrudescencia en los primeros meses que siguen a la terapia.

9.3. Factores epidemiológicos asociados a la infección

Diferentes factores se han implicado en el riesgo de adquirir la infección por *H. pylori*, y de los resultados de diferentes estudios publicados, puede decirse en líneas generales que su prevalencia aumenta con la edad, que se adquiere

mayoritariamente en la infancia y está asociada a un bajo nivel socioeconómico y a la pertenencia a determinados grupos étnicos y áreas geográficas (Goodman y Correa, 1995; Go, 2002). Nuevamente hay que mencionar que los defectos metodológicos, impiden muchas veces extraer conclusiones que sirvan para resolver las frecuentes contradicciones con que nos encontramos, y es que muy pocos estudios se han diseñado con la finalidad de analizar la relación del microorganismo con uno o más factores de riesgo. Los analizamos seguidamente haciendo mayor hincapié en los que parecen tener más trascendencia.

9.3.1. Sexo

Algunas de las enfermedades asociadas a la infección por *H. pylori*, como la úlcera duodenal y el adenocarcinoma gástrico, se presentan con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, por lo que podría esperarse que la infección fuese también más prevalente en hombres. Sin embargo, en una gran mayoría de los estudios efectuados en poblaciones adultas, infantiles o ambas, no se aprecian diferencias significativas en las tasas de infección entre individuos de ambos sexos, aunque en algunos sí que hay diferencias (Mégraud, 1989; Graham, 1991a; Gasbarrini, 1995; Breuer, 1996; Cilla, 1997; Murray, 1997; Buckley, 1998; Olmos, 2000; Bazzoli, 2001; Bures, 2006). Así, en el estudio de Murray y cols. (1997) la prevalencia es significativamente mayor en hombres que en mujeres en el grupo de más de 25 años, no existiendo tal diferencia en el grupo de menos de 25 años de edad; desgraciadamente no mencionan el resultado en el conjunto de la muestra analizada. En el efectuado por Everhart y cols. (2000a) también el sexo masculino aparece como factor de riesgo en el análisis multivariante. En este último trabajo se postula que posiblemente las mujeres hayan erradicado la infección por el uso de antimicrobianos con mayor frecuencia que los varones, por ser más propensas a padecer ciertas infecciones, como las genitourinarias.

Esta relación entre *H. pylori* y el sexo ha sido investigada por Reploge y cols. (1995), sobre la población general residente en el norte de California (Estados Unidos), con la inclusión de individuos de diferentes razas y todos de 20 a 39 años. En el análisis multivariante, el sexo masculino se identificó como factor de riesgo para la presencia de la infección. Realizaron además un metaanálisis con la inclusión de cinco diferentes estudios de seroprevalencia, además del suyo, para estudiar tal relación, detectando una tendencia a una mayor prevalencia en el sexo masculino. Hay que mencionar que solamente dos de los estudios seleccionados incluían a sujetos de más de 50 años, que todos menos uno estaban realizados en Estados Unidos y que las muestras poblacionales generalmente no se habían extraído de la población general. Consideran que el predominio masculino, aunque modesto, podría ser explicado por una continuada participación de los varones en actividades que requieren contacto físico entre ellos, facilitando el contagio. De los estudios efectuados en España, Carballo y cols. (1995) y González y cols. (2003) encuentran una prevalencia significativamente mayor en hombres que en mujeres, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el resto (Reina, 1989; Martín de Argila, 1996; Cilla, 1997; Rodrigo, 1997; Navarro, 1999; Rafols, 2000; Baena, 2002).

9.3.2. Edad

En la práctica totalidad de los estudios epidemiológicos llevados a cabo en países desarrollados, se observa una prevalencia creciente en relación con la edad de los individuos, significativamente mayor en los sujetos de más edad con respecto a los jóvenes. Este aumento progresivo ya se puso de manifiesto inicialmente empleando diferentes técnicas serológicas, y se ha corroborado en estudios posteriores empleando otros métodos directos o indirectos más precisos, siendo característico un incremento leve hasta el grupo de 40 años, para observarse a partir de entonces y en general hasta el grupo de 60-65 años un incremento más acusado (Jones, 1986; Lambert, 1986; Pérez-Pérez, 1988; Rodrigo, 1997).

En San Marino, Gasbarrini y cols. (1995) apreciaron un incremento de la prevalencia desde el 23% en el grupo de 20-29 años hasta el 68% en el grupo de más de 70 años; este ascenso es casi lineal hasta el grupo de 50-59 años, y se mantiene casi constante en los grupos de más edad. Murray y cols. (1997) comprobaron que de un 23,4% de seropositivos en el grupo de 12-14 años, se asciende progresivamente hasta el 72,7% que se alcanza en el grupo de mayor edad estudiado, de 60-64 años. En el estudio del grupo EUROGAST (1993b) se analizaron sueros de 3194 individuos de 17 poblaciones de trece países, la mayoría europeos (Bélgica, Dinamarca, Alemania, Grecia, Islandia, Italia, Polonia, Portugal, Eslovenia y Gran Bretaña), incluyendo también Japón, Estados Unidos y Argelia. Todos los incluidos pertenecían a dos grupos de edades, 25-34 y 55-64 años, y en su mayoría se escogieron al azar según datos del censo. Para el grupo de 25-34 años, las prevalencias encontradas oscilaron del 15% (Gran Bretaña, Estados Unidos) al 50% (Portugal, Polonia, Grecia y Japón), y para el grupo de 55-64 años, del 30% (Dinamarca, Estados Unidos) a casi el 90% (Polonia y Japón). En todas las poblaciones la prevalencia fue superior en el grupo de mayor edad, con diferencias intrapoblacionales entre los dos grupos del 15 al 35%, y tomando todos los resultados conjuntamente, el análisis multivariante mostró que la edad era un factor de riesgo independiente asociado a la infección por *H. pylori*. Si atendemos a los trabajos efectuados en España, comprobamos como también se aprecia un aumento progresivo de la prevalencia según aumenta la edad de los sujetos analizados (Reina, 1989; Navarro, 1992; Carballo, 1995; Martín de Argila, 1996; Cilla, 1997; Rodrigo, 1997; Navarro, 1999; Rafols, 2000; Baena, 2002; González, 2003).

Estas diferencias de prevalencia observadas entre individuos de menos y más edad, bastante amplia en algunas poblaciones, puede obedecer a dos diferentes mecanismos: un efecto de edad o un efecto cohorte. El primer efecto considera que los individuos más añosos, por haber vivido más tiempo, han tenido más oportunidades de haberse infectado a lo largo de su vida, por existir un riesgo de infección continuado. El segundo considera que los individuos de más edad, por haber nacido en una época con peores condiciones económicas, sociales y también higiénicas, posiblemente se han contagiado en su infancia y han permanecido infectados desde entonces hasta la actualidad, y que las mejoras económicas, sociales e higiénicas experimentadas en las últimas décadas, han traído como una de sus consecuencias una menor tasa de incidencia de la infección en los nacidos en ellas. Estas mejoras han acaecido en países desarrollados a partir del fin de la Segunda Guerra Mundial, y en España tras la Guerra Civil (Rodrigo, 1997; Navarro, 1999).

El efecto cohorte ha sido estudiado por Banatvala y cols. (1993), quienes analizaron 631 sueros almacenados de sujetos nacidos entre 1900 y 1980 en South Yorkshire, Gran Bretaña, recogidos en 1969, 1979 y 1989. Encontraron prevalencias de casi 60% al 80% en los nacidos entre 1900 y 1939, y de un 15% a un 40% en los nacidos de 1960 a 1979. Con los datos obtenidos crearon un modelo matemático para predecir el porcentaje de sujetos que estando infectados a los 35 años de edad, ya lo estaban a los 15, resultando ser de un 77% a un 93%. Sugieren por tanto, que la infección por *H. pylori* se adquiere mayoritariamente en la infancia, siendo bastante menor la adquisición en la vida adulta. Diferente es la conclusión obtenida en un estudio realizado en Canadá por Veldhuyzen van Zaten y cols. (1994), analizando sueros de 316 individuos adultos elegidos al azar, con muestras extraídas en tres ocasiones durante tres años consecutivos. El incremento de prevalencia encontrado, de un 9% por década, les lleva a proponer un riesgo continuado de infección con el tiempo como mejor explicación a sus resultados. Urita y cols. (2001) proponen igualmente una adquisición continuada para explicar la prevalencia elevada encontrada en Japón, tras comprobar una inusual alta tasa de incidencia en sujetos mayores de 65 años.

A favor del efecto cohorte tenemos también dos estudios, uno realizado en Suecia con dos grupos de sujetos de 70 años, nacidos unos en 1901-1902 y otros en 1922, hallándose una seroprevalencia significativamente menor en el segundo, casi un 25% más baja (Gause-Nilsson, 1998). Por su parte, Kosunen y cols. (1997) han analizado en la población finlandesa de Vammala dos cohortes de sujetos de 15 a 74 años, seleccionadas al azar en 1973 y 1994, y en ambos casos con una participación del 84%. Han detectado una menor seroprevalencia en el grupo de 1994 para todas las edades, aunque siendo más acusada la diferencia a menor edad, y en conjunto un descenso estadísticamente significativo del 56,3% al 31,4%.

Podrían coexistir las dos teorías como proponen Mitchell y cols. (1992), que en el sur de China encuentran una elevada prevalencia en niños de 5 o menos años (del 23%), y para grupos de mayor edad encuentran un incremento del 1% por año. Habría una alta adquisición en edades tempranas, con diferentes tasas para cada cohorte, y una continuada y baja tasa de adquisición a lo largo de la vida del individuo posteriormente.

En los países en vías de desarrollo, donde la prevalencia global es muy elevada, los sujetos jóvenes tienen altas tasas de infección, próximas a las de adultos. En el trabajo de Holcombe y cols. (1992) realizado en Nigeria, con infección en el 85% de los estudiados, ésta afecta al 82% de individuos de 5 a 9 años, y alcanza al 100% en el grupo de 50-59 años, no encontrándose diferencias significativas en la población estudiada en relación con la edad. Aunque no incluyeron en dicho análisis un pequeño grupo de niños de 6 meses a 2 años, el 57% tenían anticuerpos contra *H. pylori*. En Brasil, Rodrigues y cols. (2005) estudiaron a una comunidad de ingresos bajos, detectando una prevalencia del 84,7% en individuos de 18-30 años, y de 92% en los de 46-60. En la India, Graham y cols. (1991b) apreciaron en jóvenes seroprevalencias del 60% para el grupo 0-9 años, 69% para el de 10-19 años y 81% para el de 20-29 años, alcanzándose el 100% en el grupo de 50-59 años y el 80% en el de mayores de 60; encontraron un aumento significativo de la tasa de infección en

relación con la edad. En Argelia y Costa del Marfil, Mégraud y cols. (1989) detectaron anticuerpos anti-*H. pylori* en el 45,2% y 55,2% de los sueros analizados de sujetos de 0 a 9 años, y en los de 10 a 19 años estas cifras eran casi del 80%, elevándose todavía un poco más la prevalencia en sujetos de más edad, alcanzándose un pico y un ligero descenso posterior a partir de los 50 años.

Si analizamos las curvas de prevalencia de la infección se aprecia como, en la gran mayoría de los estudios de países de desarrollo medio-alto, la prevalencia se incrementa con la edad de los individuos, obteniéndose una fase ascendente hasta que generalmente se alcanza un pico máximo en la edad adulta temprana o mediana. Los sujetos con edad superior a aquélla en que se alcanza este pico, suelen tener tasas de prevalencia similares o inferiores a la máxima, a veces con diferencias significativas, mostrando la curva a partir de entonces una meseta o un descenso más o menos acusado (Mégraud, 1989; Graham 1991a; Glupczynski 1992; Cilla, 1997; Luzza, 1997; Rodrigo, 1997; Navarro, 1999). En ocasiones podremos apreciar un continuado incremento de prevalencia en relación con la edad, con lo que la curva constará solamente de una fase ascendente (Mitchell, 1992; Menegatti, 1996; Murray, 1997; Everhart, 2000a; Rafols, 2000). Algunos investigadores como Lin y cols. (1993) encuentran una prevalencia creciente con la edad sin producirse el mencionado descenso para los hombres, con descenso a partir de los 60 años para las mujeres o para el conjunto, y también en algunos casos, se aprecia que tras un ascenso continuado, se produce a partir de una edad determinada una alternancia entre descensos y ascensos (Sitas, 1991; Olmos, 2000). En estudios efectuados en países de bajo desarrollo, como el de Holcombe y cols. (1992) en Nigeria, con prevalencias que oscilan entre el 78% y el 100% para todos los grupos de edad, la representación gráfica proporciona una meseta con ligeros ascensos y descensos.

El mencionado descenso de la curva de prevalencia tras alcanzarse el valor máximo, se ha relacionado con la aparición de atrofia gástrica y consecuentemente de un microambiente no apto para la supervivencia de *H. pylori*, tal que desaparecería y con el tiempo no se producirían anticuerpos contra el mismo. También se ha asociado con la menor producción de anticuerpos en edades avanzadas, aunque en ocasiones el número escaso de sujetos estudiados de avanzada edad podría falsear los resultados (Dowset, 1999). A favor de la primera hipótesis estaría un estudio retrospectivo realizado con 121 sujetos de los que se tomaron biopsias gástricas en 1952 y en 1983. En 17 de 85 infectados inicialmente había desaparecido la infección, con normalización de la mucosa gástrica en 8 sujetos, desarrollando otros 8 atrofia gástrica de cuerpo y manteniendo 1 de ellos una gastritis crónica superficial (Valle, 1996). Con respecto a la segunda, aunque sea posible una mermada capacidad en la producción de anticuerpos con la edad avanzada, en los estudios en que se han empleado técnicas no serológicas como el test de aliento con urea marcada, se aprecia igualmente el declive de prevalencia relacionado con la edad (Glupczynski, 1992; Bazzoli, 2001). También cabría suponer una menor sensibilidad de la serología u otras técnicas indirectas en los sujetos de avanzada edad y por tanto habría una menor capacidad diagnóstica. Igualmente, podría deberse incluso a una realidad distinta, a un efecto cohorte tal que los individuos de más edad tuviesen menor prevalencia porque se han infectado menos que las generaciones inmediatamente posteriores (Navarro, 1999). Por último, otra explicación sería que los infectados tuviesen una esperanza de vida menor que los no infectados, al verse

afectados por enfermedades del tracto digestivo superior, mortales en ocasiones, y así disminuiría la proporción de infectados entre los más longevos, o sea que en lugar de eliminarse los microorganismos, los eliminados serían sus hospedadores (Mohandas, 1995).

9.3.3. Genética, raza y grupo étnico

Podría existir una facilidad para adquirir o eliminar la infección por *H. pylori* determinada genéticamente. Un estudio efectuado en gemelos así lo sugiere, al registrarse una concordancia significativamente mayor en parejas de monocigotos que en las de dicigotos, tanto en las parejas criadas juntas como en las separadas (Malaty, 1994a). Se ha postulado que la presencia de distintos alelos de clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad podrían contribuir a la susceptibilidad o a la resistencia al microorganismo, al haberse observado una diferencia en la distribución de los alelos DQA1, DQB1 y DRB1 entre los infectados y los no infectados en individuos japoneses, aunque estos hallazgos no se han detectado en europeos (Kunstmann, 2002). La agregación familiar descrita para la infección, podría asimismo reflejar la presencia de una base genética que la favoreciese (Xia y Talley, 1997).

Entre individuos de diferentes razas o grupos étnicos se han apreciado diferencias en las tasas de infección por *H. pylori*, lo que podría sugerir también la existencia de un riesgo variable de adquirir la infección debido a una distinta susceptibilidad que podría estar genéticamente determinada. En los Estados Unidos, un país caracterizado por una convivencia frecuente entre individuos de distintas razas y procedencias, diferentes estudios han mostrado una prevalencia significativamente mayor en sujetos de raza negra que en los de raza blanca no hispanos. En el trabajo efectuado por Graham y cols. (1991a), en la población analizada de raza negra la prevalencia de la infección era el doble que la detectada en sujetos de raza blanca, y esta diferencia significativa no se modificaba tras el ajuste por edad, sexo, nivel educativo y nivel económico, por lo que el factor racial podría estar jugando un papel importante. Posteriormente estos últimos autores han llevado a cabo otro estudio, comparando los resultados previos con los obtenidos en un grupo de voluntarios hispanos residentes en el mismo área metropolitana, con edad y nivel educativo similares, encontrando una prevalencia elevada en este grupo hispano, similar a la obtenida en individuos de raza negra para los distintos grupos de edades (Malaty, 1992). Estos hechos sugieren una escasa participación, si hubiese alguna, del factor racial, proponiendo el factor nivel socioeconómico como el responsable de las diferencias halladas. Everhart y cols. (2000a) también aluden a factores socioeconómicos para explicar, al menos parcialmente, estas diferencias, pudiendo participar también una mayor exposición o una menor erradicación con el empleo de antimicrobianos para otros propósitos en los no descendientes de anglosajones. Por otro lado, Malaty y cols. (2002) encontraron diferencias significativas de prevalencia entre individuos jóvenes de razas negra y blanca (13% y 4% respectivamente a los 1-3 años de edad, y 43% y 8% respectivamente a los 18-23 años), siendo la raza negra un factor de riesgo para la infección según el análisis multivariante; la seroconversión anual detectada también fue superior en la raza negra, y menor la tasa de serorreversión. Sin haber estudiado el estatus

socioeconómico de los participantes, se apunta a este factor como responsable de las diferencias halladas. En Suráfrica, igualmente con población blanca y negra, la prevalencia es significativamente menor en la primera (Sathar, 1994). En Canadá, donde conviven diversos grupos étnicos autóctonos, Bernstein y cols. (1999) detectaron una prevalencia del 95% en indios Cree, una comunidad subártica, cifra muy superior a la descrita por McKeown y cols. (1990) en la etnia Inuit, del 50,8%. Algo similar acontece en Nueva Zelanda, donde hay marcadas diferencias de prevalencia, del 15% en caucásicos al 70% en nativos habitantes de Tonga (Taylor y Blaser, 1991). En Europa, con una creciente población emigrante del mismo u otros continentes, también se han descrito diferencias ostensibles, observándose en niños y adolescentes de Alemania, Suecia, Bélgica o Suiza prevalencias significativamente inferiores en los nativos con respecto a los procedentes de otros países de elevada prevalencia (Blecker, 1993; Rothenbacher, 1998; Tindberg, 2001; Heuberger, 2003).

Quizás ciertas prácticas higiénicas puedan favorecer la transmisión entre los miembros de una comunidad, como han postulado Chow y cols. (1992) en individuos chinos de distintos orígenes y costumbres, residentes en Australia, pues la prevalencia más alta ha sido en los procedentes de China y Vietnam, siendo éstos los que más asiduamente usan palillos para su alimentación y comparten los platos de la comida. En algunos grupos étnicos como los aborígenes australianos, la ínfima prevalencia detectada en un estudio, menor del 1%, (Dwyer, 1988a) ha sido puesta en duda casi una década después. Mitchell y cols. (1996) reanalizaron 50 de las muestras originales del trabajo precedente, empleando técnicas serológicas más eficaces que las antiguas, y sorprendentemente en 17 de ellas, lo que significa un 34%, pudieron encontrar anticuerpos anti-*H. pylori*. También en contra de un factor racial cabe citar un estudio realizado en Francia en niños institucionalizados, que no mostró una mayor prevalencia en los de origen africano sobre los de origen caucásico (Vincent, 1994).

En esta asociación entre raza e infección posiblemente jueguen un papel importante, además de los factores socioeconómicos, factores ambientales y culturales, bajo una influencia genética no bien conocida.

9.3.4. Talla y peso

El hallazgo en algunos trabajos de una talla significativamente menor en los infectados, principalmente en mujeres, ha llevado a establecer la hipótesis de que la presencia del microorganismo, muchas veces desde temprana edad, asociada en ocasiones a síntomas y enfermedades digestivas, podría inducir un estado nutricional deficitario que frenase el desarrollo corporal debido a una ingesta inadecuada o a una alteración hormonal mediada por citocinas. No está del todo claro si un peor estado nutricional es causa o consecuencia de la infección, o simplemente un marcador de un bajo nivel socioeconómico (Murray, 1997; Goodman y Correa, 1995; Sinha, 2001). A favor de una relación de causalidad está el resultado de un estudio prospectivo llevado a cabo en Colombia, con 347 niños de clase media-baja inicialmente no infectados, que ha mostrado una disminución estadísticamente significativa en la velocidad de crecimiento en el 30,3% de los niños que adquirieron la infección con respecto a los que no se infectaron (Bravo, 2003).

9.3.5. Grupo sanguíneo

Antes de descubrirse *H. pylori*, se había puesto de manifiesto que la úlcera péptica era más frecuente en individuos con el grupo sanguíneo O, y tras el descubrimiento del papel etiopatogénico del microorganismo en esta enfermedad, cabría suponer que los individuos con el mencionado grupo sanguíneo fuesen más susceptibles a la infección, y ello explicase el vínculo descrito. Sin embargo, esta atractiva hipótesis no se ha demostrado como cierta, al no haberse encontrado asociación entre la infección y los grupos sanguíneos ABO en la mayoría de los trabajos publicados (Niv, 1996; Martín de Argila, 1998; Robertson, 2003; Seyda, 2007), con escasas excepciones, como el estudio de Henriksson y cols. (1993) en que se encuentra asociación con el grupo O. Tampoco se ha hallado una asociación entre la infección y el factor Rhesus (Martín de Argila, 1998; Robertson, 2003).

9.3.6. Nivel socioeconómico

Existen notables diferencias entre las prevalencias globales encontradas en países en vías de desarrollo y países desarrollados, y en general para cualquier país, la prevalencia es significativamente mayor en los individuos de estratos sociales inferiores, que además de una menor renta familiar suelen compartir características como pertenecer a una familia numerosa, ocupar viviendas de reducidas dimensiones, compartir cama o habitación y emplear una higiene deficiente doméstica y personal (Gasbarrini, 1995; Murray, 1997; Buckley, 1998; Deltre y Koster, 2000; Everhart, 2000a; Olmos, 2000).

La valoración del estatus socioeconómico de un individuo se determina con el empleo de diferentes variables, principalmente con información acerca de los ingresos anuales, el nivel educativo, las condiciones de la vivienda, el número de convivientes y factores ocupacionales. En algunos países como Gran Bretaña, se asigna a los individuos a una clase social según la profesión que desempeñe, de acuerdo con un Registro General de Clasificación de Ocupaciones, que distingue entre cinco grandes grupos, que pueden subdividirse en dos, manuales y no manuales. Esta clasificación ha sido la empleada por Murray y cols. (1997), quienes han comprobado que en los mayores de 25 años, la prevalencia de la infección aumenta progresivamente de la clase social más alta (clase I) a la más baja (clase V). También en este grupo de edad encuentran diferencias significativas según el nivel educativo y la propiedad de la vivienda, con mayor prevalencia en los de menor grado de escolarización y en los no propietarios. Adicionalmente en los menores de 25 años comprobaron una idéntica asociación con el nivel de educación. En otro estudio también efectuado en Irlanda, se encontró igual relación inversa entre la infección y la clase social (Buckley, 1998), lo que también evidenciaron Sitas y cols. (1991) en Gales, en un estudio con participación sólo de hombres elegidos al azar. Rosentock y cols. (1996b), en Dinamarca, estimaron la prevalencia de la infección por *H. pylori* en una muestra obtenida al azar y estratificada por edad y sexo, analizando la relación con el estatus económico y distintas variables vinculadas a éste. El análisis multivariante demostró un riesgo significativamente mayor en los individuos de bajo nivel socioeconómico, de menor nivel educativo, con ocupación manual y trabajo físico importante. Bures y cols. (2006) no han encontrado

asociación de la clase social con la infección en los individuos de más de 15 años. Sin embargo, han detectado una prevalencia significativamente mayor en los de menor nivel educativo, tanto en el análisis bivariante como en el multivariante. Quizás por haber empleado como único indicador el nivel educativo en zaireños, Glupczynski y cols. (1992) no demostraron diferencias en la prevalencia.

Los ingresos anuales son otro marcador de nivel socioeconómico, aunque no siempre de fácil determinación, pues los individuos encuestados podrían falsear los datos, provocando tanto una sobreestimación del salario como una infraestimación. Utilizando este marcador, Fiedorek y cols. (1991) encontraron que en los individuos estadounidenses de 3 a 20 años pertenecientes a familias con ingresos anuales inferiores a 5000 dólares, la prevalencia era el doble que la de aquellos de familias con ingresos mayores de 75.000 dólares al año. También en Estados Unidos, un país con una población más heterogénea que la de países europeos de similar nivel de desarrollo, otros estudios muestran también la relación inversa entre la infección y el nivel socioeconómico o el nivel educativo, apreciándose resultados dispares según la raza o etnia a la que pertenecen los sujetos analizados. Graham y cols. (1991a), como ya se ha comentado en un apartado anterior, encontraron mayor prevalencia de la infección en negros americanos que en blancos no hispanos de similar nivel económico. Tras efectuar una comparación con un grupo de blancos hispanos que presentaba una prevalencia similar al grupo de raza negra, postulan que quizás este hallazgo se deba a que estos grupos no anglosajones han accedido recientemente a las capas sociales superiores, procediendo de las más inferiores, y que posiblemente su prevalencia, aunque superior a la de los blancos anglosajones, sea inferior a la de sus antepasados.

En un trabajo efectuado en Chile con 1815 participantes residentes en dos ciudades de 0 hasta 35 años de edad (edad media: 13,7), se incluyeron en la encuesta realizada hasta catorce cuestiones referentes al nivel socioeconómico, distinguiendo inicialmente entre 7 niveles que se redujeron a dos (alto y bajo) para la evaluación estadística. Se apreció una prevalencia significativamente mayor en el grupo de nivel socioeconómico bajo (Hopkins, 1993). En España, Carballo y cols. (1995) han encontrado una relación inversa entre la infección y el nivel socioeconómico, evaluado tanto por nivel de estudios como por ocupación. Cilla y cols. (1997) hallaron una relación inversa entre la infección y el nivel educativo, y Rafols y cols. (2000) también han descrito una asociación inversa con la clase social, evaluada en función del tipo de ocupación. En cambio Baena y cols. (2002) no encontraron asociación con el nivel de estudios ni con el tipo de profesión.

Ha de tenerse en cuenta que probablemente la mayoría de los infectados en países desarrollados han adquirido la infección en la infancia, por tanto el riesgo de su adquisición más que depender del estatus que un individuo posee en su vida adulta, podría serlo del que poseía en su infancia, siendo este último de más difícil determinación al precisarse de recuerdos, a veces vagos e imprecisos, acerca de las condiciones de vida existentes varias décadas atrás. Las familias con menor nivel socioeconómico comparadas con las de mayor nivel, principalmente si nos referimos a hace 20, 30 o más años, solían estar integradas por uno o dos miembros trabajadores en ocupaciones manuales. Estas familias solían ocupar viviendas más reducidas, con peores condiciones higiénicas, y muchas veces los niños,

frecuentemente más de tres, compartían cama o habitación entre ellos o con adultos. En el trabajo de Woodward y cols. (2000), realizado sobre una muestra poblacional elegida al azar en el norte de Glasgow (Escocia), una zona con una población relativamente deprimida, los modelos de regresión logística usados mostraron que a mayor número de hermanos en la infancia mayor probabilidad de padecer la infección.

Malaty y Graham (1994b) analizaron la importancia del estatus socioeconómico en la infancia de un grupo de voluntarios negros e hispanos adultos residentes en Houston (Estados Unidos), estimándolo en función del nivel educativo y de la profesión de sus padres. En este estudio han detectado una relación inversa con la prevalencia de la infección, con independencia de su estatus en la vida adulta, y una relación directa con el número de convivientes. Los resultados obtenidos por Webb y cols. (1994) también muestran asociación entre la infección y variables tales como el número de hermanos, el número de convivientes y la compartición de cama en la infancia. Mendall y cols. (1992) no han detectado asociación con la clase social actual, sin embargo, han identificado como factores de riesgo independientes la presencia en la infancia de un número elevado de ocupantes por habitación, y la carencia de agua caliente también en la infancia, un factor utilizado como marcador de mala higiene y de falta de otras facilidades higiénicas. También Bures y cols. (2006) han identificado como factor de riesgo independiente, en 461 niños y adolescentes de 5 a 14 años, el nivel educativo de la madre. Han obtenido una prevalencia significativamente mayor a menor nivel educativo, mientras que no parece influir el nivel del padre. No obstante, en los individuos de más de 15 años, este factor no ha resultado asociado a la infección en el análisis multivariante. En cambio Luzza y cols. (1997), que investigaron diferentes variables socioeconómicas de la infancia en 705 sujetos de Cirié (pueblo del sur de Italia), con una prevalencia del 63%, no han encontrado relación entre la infección y la clase social de la infancia, el tipo de trabajo de los padres o disponer de aseo, agua caliente y refrigerador.

La mencionada compartición de cama o de dormitorio en la infancia, permitiría un contacto íntimo que podría facilitar el contagio de infecciones, y otros estudios también han mostrado mayor porcentaje de seropositivos para *H. pylori* entre aquellos sujetos que en su infancia compartieron habitación con otros familiares. También se han publicado trabajos en los que no se aprecia relación entre la infección y esta variable, o la encuentran con compartir la cama pero no el dormitorio, con compartir la cama con un adulto pero no con otro niño y con compartir cama o dormitorio con un niño infectado (Goodman y Correa, 1995; Rocha, 1995; Breuer, 1996; McCallion, 1996; Luzza, 1997; Olmos, 2000; Malaty, 2001; Farrell, 2005).

Según lo expuesto, pertenecer a una clase social alta, principalmente en la infancia, parece proteger de la infección por *H. pylori*, aunque en algunos casos podría no ser un factor determinante. Klein y cols. (1991) analizaron la prevalencia de la infección en 407 niños peruanos de Lima, y también encontraron una relación inversa entre la infección y el nivel socioeconómico, pero al dividir la muestra según la procedencia del agua de consumo, las prevalencias en niños con alto y bajo estatus socioeconómico fueron similares cuando la procedencia era de la traída municipal, y

la menor tasa de infección hallada la poseían los niños de clase alta cuya agua procedía de pozos comunitarios.

9.3.7. Número de conviventes

Parece que el contacto íntimo interpersonal, favorecido en los casos de sujetos pertenecientes a familias numerosas o residentes en instituciones a tiempo parcial o completo, favorece la adquisición de la infección, y así se ha apreciado una mayor tasa de infección en sujetos que han vivido en hogares con elevado número de conviventes o en instituciones.

Goodman y Correa (2000) estudiaron niños menores de 10 años residentes en los Andes del sur de Colombia, donde la prevalencia en adultos asintomáticos es del 93%. El número de conviventes fue un predictor importante de infección, principalmente si los conviventes también eran niños, evidenciando un riesgo de infección mayor cuantos más niños conviventes infectados de 2-9 años tuviese el caso índice, y un menor riesgo para los primogénitos que para el resto de sus hermanos. En un estudio llevado a cabo en el Reino Unido con 1020 individuos nacidos entre 1920-1930, de los cuales existía información médica registrada desde su nacimiento, el factor de riesgo independiente más importante asociado a la infección ha sido el tamaño de la familia en la infancia, con mayor prevalencia a mayor número de hermanos (Fall, 1997). Mitchell y cols. (1992) encontraron como factor de riesgo independiente la densidad de habitantes, esto es, mayor prevalencia a mayor número de individuos por metro cuadrado de la vivienda. En cambio en los niños de origen turco analizados por Rothenbacher y cols. (2000) en Alemania, no se ha encontrado asociación entre la infección y el número de hermanos o el orden de nacimiento, con infección en el 18,1% de los hijos únicos, proponiendo en esta población una transmisión de padres a hijos más que de hermano a hermano. En Chile, Hopkins y cols. (1993) no hallaron diferencias en la prevalencia en sujetos con más de 4 miembros en la familia con respecto a los de 4 o menos; ha de mencionarse que en este estudio solamente se incluyeron sujetos de 0 a 35 años. Bures y cols. (2006) en Chequia han identificado como factor de riesgo independiente, en 461 niños y adolescentes de 5 a 14 años, el número de conviventes. En éstos han observado una prevalencia significativamente más elevada a mayor número de conviventes, no hallando relación con el número de hermanos. En cambio en los individuos de más de 15 años, este factor no ha resultado asociado a la infección. Y en el estudio de Rodrigues y cols. (2006) efectuado en Brasil, tampoco se ha hallado asociación entre la infección y el número de conviventes, adultos ó niños.

A favor de una transmisión entre hermanos están algunos estudios en los que se ha analizado el ADN de *H. pylori* de diferentes miembros de una familia, encontrándose que entre niños es frecuente compartir el mismo tipo de *H. pylori*, a menudo distinto al de sus progenitores. El efecto ejercido por la composición familiar sobre la infección podría diferir entre diferentes poblaciones, con diferencias en el número promedio de hijos, las edades de los mismos, y la prevalencia global de la infección (Goodman y Correa, 2000).

Se ha descrito una mayor prevalencia en residentes en instituciones a tiempo completo o parcial. En 27 niños de 1 a 4 años elegidos al azar de un orfanato de Tailandia, Pérez-Pérez y cols. (1990) describieron una prevalencia del 74,1%, significativamente superior al 12,5% de niños de iguales edades del medio rural. Este resultado es similar al hallado por otros autores estudiando residentes en orfanatos o instituciones con discapacitados físicos o mentales y comparándolos con grupos control (Taylor y Blaser, 1991; Harris, 1995). Es más, en un estudio realizado en Australia, no sólo se demostró una mayor prevalencia en los discapacitados con respecto a la población general, sino también una mayor tasa de seroconversión anual, del 7,4%, con relación directa entre la infección y el tiempo de estancia en la institución (Lambert, 1995). En ancianos institucionalizados se ha mostrado igualmente que a mayor tiempo de estancia mayor es la probabilidad de infección (Pilotto y Malfertheiner, 2002). Se han descrito también elevadas prevalencias en las tripulaciones de submarinos (Hammermeister, 1992), y en niños que asisten a guarderías, con mayor riesgo en caso de masificación (Malaty, 2001).

9.3.8. Lugar de nacimiento y residencia en la infancia

Como se ha comentado en el apartado anterior y en diferentes trabajos, aunque no todos así lo corroboran, la residencia en el medio rural parece asociarse con un mayor riesgo de adquirir la infección por *H. pylori*. Siendo la infancia la etapa donde parece existir más susceptibilidad para esta adquisición, los sujetos nacidos y criados en el medio rural, aunque luego lo hayan abandonado por el urbano del mismo país, posiblemente tengan una prevalencia superior a la de los nacidos y criados en el medio urbano (Malaty, 1994b). Bures y cols. (2006) en Chequia han identificado como factor de riesgo independiente asociado a la infección, el lugar de residencia en la infancia, pero solamente en los individuos de 5 a 14 años. Curiosamente describen una prevalencia significativamente mayor en los residentes de pequeñas ciudades, en comparación con la de los residentes en pueblos y ciudades de tamaño medio-grande. En el caso de los individuos que emigran o inmigran a lugares donde la prevalencia de la infección es baja, cabría esperarse que de haber nacido y ser criados en áreas donde la infección está ampliamente extendida, tuviesen una prevalencia superior a la de los sujetos del país o comunidad receptora, y así se ha demostrado en emigrantes residentes en diferentes países europeos (Blecker, 1993; Rothenbacher, 1998; Everhart, 2000a; Tindberg, 2001; Heuberger, 2003).

En España, Cilla y cols. (1997) encuentran en el análisis multivariante que los nacidos fuera del País Vasco tienen una prevalencia mayor que los nacidos en tal lugar, un reflejo de la distinta prevalencia de la infección en las diferentes Comunidades Autónomas.

9.3.9. Lugar de residencia como adulto

Dentro de cualquier país la residencia en el medio rural se ha asociado generalmente con un menor nivel socioeconómico y con menor higiene que las presentes en el medio urbano, existiendo también diferencias entre unas y otras

ciudades o entre unas y otras áreas rurales. La electrificación, el alcantarillado, la potabilización de las aguas y otros avances, siempre han llegado antes a la ciudad que a los pueblos, en ocasiones muchísimo antes. En los países más avanzados no cabe duda de que hoy en día las condiciones de vida de muchos de sus habitantes del medio rural pueden ser incluso mejores que las del medio urbano, mientras que en los países menos favorecidos, dentro de unas malas condiciones generales, suelen ser algo peores las del mundo rural. Estas malas condiciones son favorecedoras de la diseminación de enfermedades transmisibles, y es un hecho claro y notorio que su mejora o desaparición han contribuido a un aumento de la calidad y de la esperanza de vida de los seres humanos, entre otros motivos por la disminución de las infecciones. Por todo ello se podría esperar apreciar una mayor prevalencia de la infección por *H. pylori* en los residentes del medio rural en países de desarrollo medio o alto, pues en los de bajo grado de desarrollo probablemente no se encuentre tal diferencia por tener tasas de infección muy elevadas.

Estudiando niños de Estonia de 9, 12 y 15 años, Vorobjova y cols. (2000) han encontrado una seroprevalencia significativamente mayor en niños del medio rural con respecto a los del medio urbano, atribuyendo hipotéticamente esta diferencia al uso de agua de diferente procedencia según el lugar de residencia. En Cerdeña, Dore y cols. (1997) también han encontrado una diferencia significativa en la seroprevalencia entre los niños residentes en una ciudad industrial (Porto Torres) situada a baja altitud, y los residentes en siete pueblos situados en altitud elevada (15,5% y 37% respectivamente), mostrando el análisis multivariante diferentes factores de riesgo para su adquisición según el lugar de residencia. Sin embargo, en una provincia del sur de China, Mitchell y cols. (1992) describieron una prevalencia global del 44,2%, significativamente mayor en los residentes en medio urbano (52,4%) con respecto a los del medio rural (38,6%), existiendo también diferencias significativas entre los residentes en el medio rural según el condado de residencia. En este último caso el análisis multivariante mostró que el lugar de residencia resultó ser un factor de riesgo independiente asociado a la infección. Un similar resultado ha sido observado en Nepal (Kawasaki, 1998) y Vietnam (Hoang, 2005).

De entre los diferentes factores de riesgo que Parsonnet y cols. (1992) estudiaron en 341 epidemiólogos, vivir en el noroeste de Estado Unidos se asoció con la presencia de la infección, sin encontrar relación con la residencia en otras partes del país o en otros países. Con respecto a los estudios efectuados en España, Navarro y cols. (1999) estudiando individuos del área de Sabadell y Tarrasa, no han puesto de manifiesto diferente prevalencia según fuese la residencia urbana, semiurbana o rural. Por el contrario Bosco y cols. (1998) encontraron una diferente prevalencia en dos muestras escogidas al azar de la población de Cádiz según su residencia estuviese en área montañosa o en el litoral (54,7% y 30% respectivamente), diferencia que resultó significativa. Castellot y cols. (2001) han comunicado diferente prevalencia entre habitantes de Tenerife y Las Palmas. Adicionalmente, en tres municipios de Cuenca, Martín de Argila y cols. (2001b) seleccionaron al azar a 1320 personas de entre 5825 individuos, y les realizaron un test de aliento con urea ^{13}C , encontrando una prevalencia de 85,2%, mucho más alta, dicen, que el 50-55% descrita en el medio urbano de España. Sin embargo, no comprobaron la prevalencia en la población urbana de Cuenca para comparar los resultados adecuadamente. Ha de mencionarse que no siempre se ha encontrado

asociación ente la infección y el lugar de residencia urbano o rural (Fiedorek, 1991; Sathar, 1994; Torres, 1996; Valle, 1996).

9.3.10. Laboral

Es conocido que desempeñar ciertas actividades profesionales se asocia con el riesgo de adquirir enfermedades, en ocasiones infecciosas. Se ha descrito un aumento en el riesgo de padecer cáncer gástrico entre trabajadores de alcantarillados, y sin embargo Friis y cols. (1986) no encontraron en un grupo de ellos una prevalencia superior a la de un grupo control de similar edad y nivel económico. En cambio en el estudio de Peach y cols. (1997), se estableció una asociación significativa entre *H. pylori* y desempeñar un trabajo en contacto con el público. En Italia se ha descrito en veterinarios y trabajadores de mataderos de animales una seroprevalencia de la infección superior a la del grupo control, por lo que el contacto con animales (o la carne) podría tener influencia en su adquisición. Sin embargo, no se ha excluido una posible reacción cruzada con *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli*, ni se ha utilizado un grupo control adecuado, lo que pone en entredicho este hallazgo, que no se ha repetido en un estudio de Brasil (Vaira, 1988; Goodman y Correa, 1995; Sahay y Axon, 1996).

También se ha comunicado una mayor prevalencia de la infección en gastroenterólogos, endoscopistas y enfermeras, atribuyéndose a un posible contagio por secreciones de pacientes infectados (Wilhoite, 1993; Stone, 1999; Deltre y Koster, 2000). Sin embargo, Noone y cols. (2006), no han encontrado una mayor prevalencia en enfermeras de endoscopia que en enfermeras de traumatología, en un estudio efectuado en el oeste de Escocia, un área de elevada prevalencia de la infección. Ingenioso y meritorio es el estudio realizado en España por Monés y cols. (1999), que estudiaron la prevalencia de la infección mediante el test de aliento en 224 médicos, gastroenterólogos en su mayoría, asistentes al Congreso Nacional de Digestivo celebrado en 1995 en Madrid, resultando ser del 52,7%, similar al 51,9% obtenido de un grupo control (no constituido por médicos), y sin diferencias tampoco entre gastroenterólogos y no gastroenterólogos y entre endoscopistas y no endoscopistas. Opinan que quizás los discrepantes resultados obedezcan a la distinta aplicación de medidas higiénicas adecuadas, como el uso de guantes y mascarillas, con lo que disminuiría la exposición y el riesgo de contagio de los profesionales sanitarios que las cumplan.

Cuando se ha analizado la relación de *H. pylori* con la profesión, distinguiendo entre trabajos manuales frente a los no manuales, se ha identificado al trabajo manual como factor de riesgo independiente de adquisición de la infección. No quiere decir esto que una u otra actividad laboral favorezca el contacto con la bacteria sino que, como ya se ha comentado en el apartado anterior, el tipo de trabajo actuaría como un marcador del nivel socioeconómico, y a menor nivel, más propio de trabajadores manuales, mayor riesgo de tener la infección (Murray, 1997).

9.3.11. Dieta

Hopkins y cols. (1990) han evaluado el posible papel jugado por el consumo de carne en la infección por *H. pylori*, y para ello estudiaron la seroprevalencia en un grupo de individuos Adventistas del Séptimo Día, vegetarianos estrictos y no consumidores de alcohol ni cafeína, y la compararon con individuos del mismo área geográfica no pertenecientes a este grupo, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos analizados. Sin embargo Zhang y cols. (2002), han conseguido detectar *H. pylori* mediante PCR y cultivo en diferentes alimentos, pollo entre ellos, lo que los implicaría en la posible transmisión de la infección.

El consumo de café parece también vinculado a la infección. En el estudio efectuado por Brenner y cols. (1997) se encontró una relación directa entre la ingesta de más de tres tazas de café al día y la infección, y en el de Parsonnet y cols. (1992), la seroconversión fue 4,6 veces mayor entre los consumidores habituales de bebidas con cafeína. En cambio Murray y cols. (2000) no encontraron relación entre el consumo de más o menos de cinco tazas diarias de café y la infección. Otros estudios tampoco han mostrado relación entre ambos factores, aunque en ellos no se ha analizado la cuantía diaria de café consumido (Replogle, 1995).

Algunos investigadores han encontrado una relación directa entre el consumo de sal y el riesgo de la infección por *H. pylori*, no confirmándose por otros. Con respecto al consumo de frutas y vegetales, los resultados también han sido contradictorios (Shibata, 2002). Cabe mencionar un estudio efectuado en Chile en que se aprecia una relación positiva entre la infección y el consumo de vegetales crudos, lo que podría deberse a que éstos han sido contaminados con aguas conteniendo *H. pylori*, si bien sólo un 38% de los consumidores de tales vegetales padecían la infección, lo que sugiere que otros factores podrían ser necesarios para su adquisición (Hopkins, 1993).

La leche materna podría proteger contra la infección mediante la secreción de anticuerpos anti-*H. pylori* de tipo IgA, y así Thomas y cols. (1993) analizando muestras de leche de 12 mujeres de Gambia y la aparición de la infección en sus hijos mediante el test de aliento, encontraron que a una mayor tasa de anticuerpos le correspondía una infección más tardía. En países desarrollados el tipo de alimentación en la infancia no parece influir en la adquisición de la infección (Dore, 1997; Rothenbacher, 2000), existiendo como casi siempre excepciones, como la descrita en niños estadounidenses, aunque todos de raza negra e hispanos, en quienes el análisis multivariante mostró como factor de riesgo independiente la lactancia materna (Malaty, 2001). También Pearce y cols. (2005) en individuos ingleses, han encontrado una prevalencia de la infección significativamente menor en los varones con mayor duración de la lactancia materna. Curiosamente, en mujeres no detectaron tal asociación.

H. pylori puede sobrevivir en la leche, y esto tiene su importancia en países como India, donde con frecuencia se adultera la leche con agua, que podría estar contaminada (Sahay y Axon, 1996). En España esto no parece ocurrir pues Martín de Argila y cols. (2000) no detectaron *H. pylori* mediante PCR en muestras de leche de vaca comercializada y en muestras tomadas directamente de tales animales.

Con respecto al consumo de agua, algunos estudios no han hallado asociación entre la infección y la procedencia de la misma (Fiedorek, 1991; Mitchell, 1992; Everhart, 2000a). En cambio en otros se ha encontrado una relación directa en niños, independiente del nivel socioeconómico (Klein, 1991; Olmos, 2000). En niños de Gambia seguidos desde su nacimiento, con la realización periódica del test de aliento con ^{13}C y alimentados a pecho, pero con introducción de agua habitualmente no hervida a casi todos desde el tercer mes, la colonización se produjo en el 42% de los sujetos a las 8-12 semanas. Dicha colonización fue más precoz en los que habían consumido agua extraída de pozos superficiales que en los que la habían tomado de pozos profundos, de mejor calidad. No se consiguió aislar *H. pylori* mediante cultivo de muestras tomadas a partir de los contenedores para el agua de consumo, aunque su presencia se puso de manifiesto al aplicar técnicas de detección del ADN (Bunn, 2002).

En nuestro país, en la población infantil de Gran Canaria el consumo de agua no embotellada se ha asociado con una tendencia hacia una mayor prevalencia. Adicionalmente en la población adulta de tres municipios rurales de Cuenca, la prevalencia fue significativamente mayor en los consumidores de agua de pozos y manantiales, sin influencia del agua almacenada en aljibes (Santana, 1998; Martín de Argila, 2001).

9.3.12. Tabaco y alcohol

En general se aprecia una prevalencia de la infección similar en fumadores y en no fumadores (Glupczynski, 1992; Gasbarrini, 1995; Cilla, 1997; Rafols, 2000; Bazzoli, 2001; Baena, 2002), aunque en algunas ocasiones sí se ha alcanzado una diferencia significativa, con predominio en fumadores e incluso en ex fumadores (Murray, 1997; Cardenas y Graham, 2005; Bures, 2006). Con respecto al consumo de alcohol ocurre prácticamente lo mismo, la mayoría no encuentran asociación (Glupczynski, 1992; Martín de Argila, 1996a; Cilla, 1997; Rafols, 2000), existiendo igualmente excepciones (Murray, 2000; Shibata, 2002).

Con la finalidad de analizar la relación de estos dos factores con la infección por *H. pylori*, Brenner y cols. (1997) estudiaron a pacientes atendidos en un Centro de Atención Primaria, excluyendo a aquellos con historia ulcerosa, pues podrían haber cambiado sus hábitos de vida, y a aquellos con erradicación previa. Distinguieron entre fumadores activos, ex fumadores y los que nunca habían sido fumadores, y evaluaron el consumo de alcohol según el tipo de bebida y la cantidad semanal ingerida: ninguna, menos de 75 gramos y más de 75 gramos. Como resultados, hallaron una prevalencia ligeramente mayor en fumadores, aunque no significativa, y una relación inversa entre el consumo moderado-alto de alcohol (más de 75 gramos) y la infección. Ello sugiere un efecto protector a dosis elevadas por mecanismos no conocidos, pudiendo participar un aumento de la síntesis de prostaglandinas y ácido, así como una actividad antibacteriana. También Kueper-Nybelen y cols. (2005) han encontrado una relación inversa entre la prevalencia de la infección y un consumo regular y moderado de alcohol, al analizar los resultados de una Encuesta Nacional de Salud llevada a cabo en Alemania, con 6545 participantes.

En un trabajo finlandés en que se evaluó el riesgo de infección y el consumo de alcohol, no se encontró asociación en el grupo analizado, aunque en los menores de 35 años se observó una gran tendencia hacia una asociación directa (Höök-Nikanne, 1991).

9.3.13. Contacto con animales

El descubrimiento de *H. pylori* en humanos aumentó el interés por el estudio de las bacterias gástricas de morfología espiral de animales. Se han identificado distintas especies del género *Helicobacter* que residen habitualmente en el estómago de diferentes animales, algunos de ellos domésticos. En la mucosa gástrica del gato se ha observado la presencia de distintos microorganismos, e incluso se ha podido aislar mediante cultivo *H. pylori*, lo que ha llevado a plantear la hipótesis de que pudiesen actuar como transmisores de la infección a los humanos (Handt, 1994). Es más, se ha publicado un caso de gastritis en un ser humano causada por *Helicobacter felis* y hay también numerosos casos descritos de infección en humanos por *Helicobacter heilmannii*, un microorganismo que se ha identificado en diferentes especies animales (Bode, 1998; Solnick y Shauer, 2001).

El contacto con animales domésticos se ha identificado en ocasiones como un factor de riesgo para la infección por *H. pylori*, mientras que en otras se observa una relación inversa o la ausencia de asociación (Sahay y Axon, 1996; Bode, 1998; Kearney y Crump, 2002). En uno de estos estudios, realizado en 637 niños de 5 a 8 años de la ciudad de Ulm (Alemania), de los cuales el 6,3% estaban infectados, se ha prestado especial atención al contacto habitual con animales domésticos, existente en el 40,2% de los participantes, no encontrándose asociación entre la infección y el contacto con gatos, perros, cobayas, conejos y pájaros (Bode, 1998). En otro estudio, del Reino Unido, el contacto con gatos se ha asociado con la infección pero no así el contacto con perros (Thomas, 1995). Por el contrario, Fiedorek y cols. (1991) en Estados Unidos encuentran en el análisis multivariante que la posesión de mascotas resultó ser un factor protector, probablemente actuando como marcador del nivel socioeconómico porque sus poseedores pertenecían al grupo de mayor estatus social.

En pastores de Cerdeña se ha descrito una prevalencia de casi el 100%, significativamente más elevada que la detectada en sus convivientes y en el grupo control, 73% y 43% respectivamente, y se ha puesto en relación con el contacto directo con las ovejas o con los perros pastores. El hallazgo de *H. pylori* en muestras de leche y de tejido gástrico de las ovejas, así como la detección de anticuerpos IgG anti-*H. pylori* en suero de las mismas ha dado consistencia a esta hipótesis (Dore, 1999a; Dore, 1999b; Dore, 2001), reforzada por el mismo hallazgo en muestras de leche de ovejas y cabras de Texas (Estados Unidos) (Osato, 2002). También en niños residentes en las montañas Tatra de Polonia, se ha detectado una prevalencia significativamente mayor en aquellos en contacto con ovejas (58,6%), respecto a los que no tenían contacto (21,6%) y a un grupo control de niños de residencia urbana (26%) (Plonka, 2006). Estos hallazgos sugieren que podrían actuar como hospedadores naturales del microorganismo las ovejas, y la infección podría considerarse una zoonosis.

Los contactos con ovejas y con cobayas se han identificado como factores de riesgo para la infección en niños colombianos del medio rural y también se ha aislado *H. pylori* de primates y de cerdos, no existiendo pruebas suficientes para afirmar que pudiesen actuar como su reservorio. Quizás los monos pudiesen participar en la transmisión de la infección en países menos desarrollados, donde habitan colonias próximas a los humanos (Fox, 1995). La elevada prevalencia de la infección en países como Argelia o Arabia Saudí, de predominio musulmán, y por tanto con escaso o nulo contacto de sus habitantes con cerdos hace poco creíble la hipótesis de que estos animales actúen como reservorios del microorganismo (Sahay y Axon, 1996).

9.3.14. Convivencia con familiares infectados

La concordancia de la infección entre los convivientes miembros de una misma familia es consistente con una transmisión persona a persona o con la compartición de una fuente común de contagio, no obstante, el mayor agrupamiento familiar de la colonización no se ha constatado de forma constante (Alfonso, 1995). En países o comunidades con elevada prevalencia, las tasas de infección son prácticamente similares en los contactos familiares de los sujetos infectados y en las de los no infectados, como han mostrado en Bangladesh Sarker y cols. (1995), lo que sugiere que un contagio a través de factores ambientales sería más importante que la transmisión intrafamiliar. Es en poblaciones con menor prevalencia donde se encuentran argumentos a favor de esta propagación intrafamiliar, con estudios como el de Drumm y cols. (1990), realizado en Toronto (Canadá), quienes encontraron anticuerpos anti-*H. pylori* en 25 de 34 padres de niños infectados, pero solamente en 8 de 33 padres de niños no infectados, siendo también seropositivos 18 de los 22 hermanos de los infectados y sólo 5 de los 37 hermanos de los niños no infectados. Es interesante destacar que cuando se compararon las seroprevalencias entre los padres y madres de los niños infectados y no infectados, no se encontraron diferencias en el caso de los padres, hallándose en las madres de los infectados una prevalencia significativamente mayor que la hallada en las de los no infectados. Esta influencia materna también es sugerida por Miyazaki y cols. (2002) o por Belaieva y cols. (1995). Estos últimos investigadores estudiaron a 32 madres durante el puerperio, de las cuales 24 eran seropositivas, para dos años después evaluar la presencia de anticuerpos en los niños y de nuevo en sus madres. En este estudio no se hallaron cambios en el estatus *H. pylori* de estas últimas y en cuanto a los hijos, no hubo niños infectados procedentes de madres seronegativas, existiendo un 16,6% de niños infectados en caso de proceder de una madre seropositiva. En otros trabajos publicados también se encuentra asociación entre la infección de niños y en sus madres, no guardando relación con la infección en sus padres (Dowset, 1999; Queiroz, 2001). Por el contrario, en un trabajo efectuado en Finlandia, con niños de corta edad, los 10 casos que seropositivizaron tenían madres seronegativas (Ashorn, 1995b).

Parente y cols. (1996) en Italia han descrito una seroprevalencia significativamente mayor en los esposos de infectados con úlcera duodenal que en la población general, 71% en los primeros y 58% en los segundos. Georgopoulos y

cols. (1996) en Grecia, han encontrado una prevalencia mayor en los esposos de sujetos con úlcera duodenal infectados que en los esposos de sujetos con la misma enfermedad pero no infectados. Brenner y cols. (1999) en Alemania han encontrado una mayor prevalencia de la infección en los esposos de sujetos infectados, con un riesgo superior a más tiempo de convivencia.

Cuando se ha analizado el ADN de *H. pylori* aislado de diferentes miembros de una misma familia, se ha encontrado por una parte que las cepas de *H. pylori* difieren entre los cónyuges y que no suele transmitirse la infección de las madres infectadas a sus hijos, y por otra resultados opuestos, en los que se encuentra la misma cepa de *H. pylori* entre esposos o en la madre y los hijos (Schütze, 1995; Georgopoulos, 1996; Goodman y Correa, 2000; Kivi, 2003). Adicionalmente, se han dado casos de gran similitud o igualdad entre las cepas de *H. pylori* de miembros de una familia, e incluso variantes de la misma cepa en individuos pertenecientes a distintas generaciones de una familia (Nwokolo, 1992; Bamford, 1993; Mégraud, 1995).

En nuestro país, Alfonso y cols. (1995) han analizado la presencia de anticuerpos IgG anti-*H. pylori* en 80 familiares (34 cónyuges, 31 hijos, 10 padres y 5 hermanos) convivientes con 40 sujetos con úlcera duodenal infectados, sin hallar una seroprevalencia distinta a la detectada en un grupo control. Este resultado es diferente al descrito por Martín de Argila y cols. (1996b), que analizando los contactos familiares de 62 infectados han descrito una prevalencia del 81%, significativamente mayor que la de un grupo control, del 49%.

En un estudio de reinfección en niños efectuado en Italia, ésta se produjo en un porcentaje significativamente menor en aquellos cuyos convivientes infectados también se habían tratado, con respecto a aquellos cuyos familiares infectados no se habían tratado (Goodman y Correa, 1995). Un resultado distinto se ha obtenido en un estudio efectuado en Gran Bretaña, con 50 familias con un niño infectado, aleatorizadas para recibir terapia de erradicación todos los miembros de la familia o solamente el caso índice. Tras un seguimiento de 62,2 meses, no encontraron que la reinfección fuese diferente entre ambos grupos (Farrell, 2004). Otros estudios tampoco evidenciaron una seroprevalencia en cónyuges de infectados superior al grupo control (Alfonso, 1995). También se ha propuesto el contagio de adultos a partir de sus hijos, que adquirirían la infección fuera de su domicilio, y así algunos han identificado el número de niños en el hogar actual como factor de riesgo independiente para la infección en el adulto (Mendall, 1992).

9.3.15. Contacto con familiares con úlcera péptica o cáncer gástrico

Parece haber asociación entre la infección de un individuo y el diagnóstico previo de enfermedad ulcerosa péptica o adenocarcinoma gástrico en alguno de sus familiares de primer o segundo grado, según revelan los resultados de algunos estudios (Martín de Argila, 1996a). Brenner y cols. (1998) han analizado la relación entre la infección por *H. pylori* en 945 niños y el antecedente ulceroso en sus progenitores, y han encontrado asociación entre la presencia de tal antecedente en las madres y la existencia de infección en sus descendientes, no demostrando asociación

significativa entre la historia ulcerosa paterna y la infección en sus hijos. Una plausible explicación a este hallazgo sería la mayor facilidad para la transmisión maternofilial debido a que habitualmente el contacto es más íntimo y prolongado entre las madres y sus hijos con respecto al que establecen con los padres. El mismo grupo ha comunicado una mayor prevalencia de la infección en sujetos con historia familiar de cáncer gástrico, lo que en parte puede explicar la agregación familiar de este tipo de cáncer (Brenner, 2000). En el estudio de San Marino se han encontrado correlación directa con la presencia de cáncer gástrico en el padre y úlcera en los hermanos, y correlación inversa con la existencia de dispepsia en el padre. No se ha encontrado asociación con el antecedente de dispepsia en padres y hermanos, úlcera en la madre, cáncer gástrico en la madre, cáncer gástrico en los hermanos ni enfermedad digestiva en la pareja (Gasbarrini, 1995). Reshetnikov y cols. (2003) no han hallado relación entre la infección y la historia familiar de enfermedades del tracto digestivo superior, como tampoco la encontraron Breuer y cols. (1996).

9.3.16. Endoscopia y procedimientos digestivos invasivos

Se ha publicado la transmisión de estómago a estómago a través de endoscopios y accesorios mal desinfectados, estimando Langenberg y cols. (1990) de forma retrospectiva que en su hospital, el 1,1% de los sujetos no infectados sometidos a una endoscopia alta con biopsia adquirirían la infección de esta forma. En otro estudio se ha comprobado que el 61% de los endoscopios resultaron contaminados tras examinar a sujetos infectados por *H. pylori* (Sahay y Axon, 1996).

Casi una década antes, Ramsey y cols. (1979) habían descrito un brote de gastritis hipoclorhídrica en los participantes de un experimento que incluía la intubación gástrica, en el que posiblemente las sondas nasogástricas mal desinfectadas actuaron como transmisores del microorganismo. Además están documentados otros brotes de hipoclorhidria que muy posiblemente han sido producidos por similar mecanismo (Langenberg, 1990).

Es en los países desarrollados donde no debe despreciarse esta forma de transmisión, pues en ellos diariamente se practican miles de endoscopias altas. En el estudio de San Marino se ha evaluado la realización previa de una endoscopia alta, resultando ser factor de riesgo independiente para la infección si se había efectuado en los cinco años previos, pero no si se había practicado en los 12 meses previos, comentando que este hallazgo podría deberse a una transmisión por vía endoscópica o únicamente ser la consecuencia de la infección, causante de síntomas que obligarían al estudio con pruebas complementarias (Gasbarrini, 1995). Nishise y cols. (2003) también han encontrado asociación directa entre la infección y la realización de endoscopia alta, con mayor riesgo a mayor número de endoscopias efectuadas. De todos modos se ha demostrado que si se siguen adecuadamente las recomendaciones de limpieza y desinfección convencionales para los endoscopios, se previene eficazmente el contagio (Fantry, 1995; Cronmiller, 1999).

9.3.17. Síntomas y enfermedades del tracto digestivo superior

H. pylori participa sin duda en la génesis de diversas enfermedades del tracto digestivo superior, y todavía faltan pruebas suficientes para involucrarlo en algunas como la dispepsia funcional. La mayoría de los infectados no tienen ni tendrán ninguna de estas enfermedades durante su vida (si se excluye como enfermedad el padecer únicamente una gastritis crónica). En los estudios epidemiológicos con muestras poblacionales obtenidas de la población general, donantes de sangre o personas atendidas en consultas, una proporción importante de los infectados no tienen síntomas digestivos, aunque también se detectan sujetos sintomáticos, algunos ya diagnosticados de enfermedades relacionadas con *H. pylori*, y otros sin un diagnóstico establecido por no haber buscado atención médica. Es por ello que analizando los resultados obtenidos se han tratado de poner de manifiesto síntomas que pudiesen ayudar a predecir la presencia de la infección, sin resultados concretos. En ocasiones la presencia de dispepsia (a menudo indebidamente definida), del antecedente de úlcera péptica o de cirugía gastrointestinal es significativamente más frecuente en los infectados, incluso resultando ser factores de riesgo independientes asociados a la existencia de *H. pylori* (Gasbarrini, 1995; Luzzza, 1997; Luzzza, 1998; Bazzoli, 2001; Metwally, 2001; Wildtldner-Christensen, 2002). Otros estudios en cambio, no encuentran un porcentaje de sujetos sintomáticos o con antecedente ulceroso significativamente mayor en el grupo de infectados con respecto a los no infectados (Graham, 1991a; Katelaris, 1992; Parsonnet, 1992; Breuer, 1996; Lin, 1998; Caballero, 2000; Gasbarrini, 2001), incluyendo estudios que solamente han analizado niños y adolescentes (Öztürk, 1996). En un estudio sueco con individuos adultos elegidos al azar de la población general, la prevalencia, similar entre sintomáticos y asintomáticos, tampoco fue más elevada cuando se comparó a los de síntomas más severos o a los de dispepsia no ulcerosa con los asintomáticos (Agréus, 1995). Nos podemos encontrar con la paradoja de que el mismo grupo investigador ha comunicado por una parte la existencia de relación entre la infección y la presencia de síntomas dispépticos, y por otra, la ausencia de la misma (Boixeda, 1995b; Martín de Argila, 1996a).

9.3.18. Estancia en países de riesgo

La estancia temporal de sujetos no infectados en países con elevada prevalencia de la infección, generalmente con peores condiciones higiénicosanitarias, podría suponerles un riesgo de adquisición de la infección cuanto mayor fuese su permanencia, al entrar en contacto con aguas, alimentos, personas, animales u otros agentes, que serían vectores transmisores de *H. pylori*. Se ha descrito una alta adquisición en japoneses con estancias prolongadas en Perú. Sin embargo, en 133 ciudadanos suecos seronegativos con estancias en Asia, África y Sudamérica que sufrieron una gastroenteritis aguda, en ninguno se pudo detectar la presencia de anticuerpos anti-*H. pylori* tras su regreso. Los pocos estudios existentes sobre este aspecto, con estancias y seguimientos cortos generalmente, impiden establecer conclusiones definitivas (Lindkvist, 1995; Hultén, 1996; Everhart, 2000b).

9.3.19. Consumo de fármacos

No se ha demostrado una relación entre la presencia de la infección y el consumo de fármacos pertenecientes a diferentes grupos terapéuticos, si bien en pocos trabajos se ha recogido esta información (Fawcett, 1996). Por el vínculo entre la infección y la úlcera péptica, cabría esperarse una mayor prevalencia de la infección en los consumidores de antiseoretos gástricos, lo que en general no se ha demostrado. En el estudio de San Marino, tanto el consumo de antihistamínicos de tipo antiH₂ como el de benzodiacepinas, resultaron ser factores de riesgo independientes asociados a *H. pylori*, no así la ingesta de antiácidos (Gasbarrini, 1995). El consumo frecuente de antibióticos se ha relacionado en ocasiones con una menor prevalencia, y se ha postulado como el mecanismo por el que ésta sería menor en las mujeres que en los hombres, por ser más propensas a padecer infecciones del tracto urinario subsidiarias de tratamiento, y también como uno de los responsables de la eliminación del microorganismo en niños de países desarrollados, a quienes a menudo se les prescriben derivados de penicilina y macrólidos como terapia de infecciones respiratorias (Mitchell, 1992; Goodman y Correa, 1995; Rodrigo, 1997; Everhart, 2000a).

Los consumidores de AINEs de forma continuada, reciben cuando está indicado, terapia concomitante con un IBP como profilaxis de la úlcera péptica, un grupo farmacológico con actividad contra *H. pylori*, que aunque escasa, podría suponer que estos individuos tuviesen menor prevalencia que los no consumidores de estos medicamentos. Sin embargo, no se ha observado relación entre los AINEs y la infección por *H. pylori* (Graham, 1991a; Gasbarrini, 1995; Neri, 1996; Cilla, 1997; Baena, 2002).

9.3.20. Enfermedades y alteraciones concomitantes extradigestivas

Ya se ha mencionado que se ha asociado la presencia de *H. pylori* con la aparición de diferentes enfermedades extradigestivas, y que sin embargo la fuerza de tal asociación es débil, sustentada por estudios de baja calidad. Por tanto, para su confirmación habrá que disponer de los resultados de trabajos prospectivos mejor diseñados (Leontiadis, 1999). Se ha comunicado una menor prevalencia en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana, determinada mediante serología y también mediante histología, principalmente en pacientes con la cifra de leucocitos CD4 menor de 200, lo que sugiere que podrían jugar un papel en el mantenimiento de la infección (Marano, 1993; Cacciarelli, 1996).

En el estudio de San Marino se han hallado una correlación negativa entre la infección y el antecedente de tratamiento dental, y por otra parte, una prevalencia significativamente mayor en los sujetos con prótesis dental permanente (Gasbarrini, 1995). En un trabajo australiano también se ha comprobado que la prevalencia es mayor cuanto peor es la higiene dental (Peach, 1997).

OBJETIVOS

OBJETIVOS PRIMARIOS

1) Estimar la prevalencia de la infección causada por la bacteria *Helicobacter pylori* en la población general adulta de la provincia de Ourense.

2) Identificar en la población general adulta de la provincia de Ourense, los factores de riesgo asociados a la infección por *Helicobacter pylori*.

OBJETIVO SECUNDARIO

Determinar la validez de la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. OBJETIVOS PRIMARIOS

1.1. Diseño

Para lograr los objetivos marcados se ha diseñado un estudio de corte transversal de base poblacional. Se ha empleado la prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C , para determinar la presencia o ausencia de *H. pylori* en cada uno de los participantes. A todos se les ha realizado una entrevista personal para recoger información acerca de diferentes factores epidemiológicos asociados a la infección. El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para investigación. Se ha obtenido el consentimiento verbal de todos los participantes.

1.2. Población

El estudio se ha dirigido a la población general adulta (mayor de 18 años) residente y empadronada en la provincia de Ourense, perteneciente a la Comunidad Autónoma de Galicia. Esta provincia está situada en el noroeste de España, integrada por una población mayoritariamente de origen caucásico, con aproximadamente 350.000 habitantes censados, con la particularidad de que en algunos municipios entre el 20 y el 50% de los censados no son residentes habituales, son emigrantes o inmigrantes y residen la mayor parte del año en el extranjero (principalmente en países de Centroamérica y Sudamérica), o bien en otras provincias españolas. Aproximadamente un tercio de la población reside en la ciudad de Ourense, capital de la provincia, y el resto en áreas semiurbanas o rurales.

No se han considerado candidatos a ser incluidos en el estudio: a) los sujetos con incapacidad psíquica para comprender su naturaleza, responder al cuestionario y realizar la prueba diagnóstica; b) los sujetos con incapacidad física, crónica o aguda, que impidiese atender nuestra demanda de acudir a un Centro de Salud o al Hospital para realizar la prueba diagnóstica; c) los sometidos a cirugía con resección del estómago, total o subtotal; d) los consumidores crónicos de fármacos inhibidores de la secreción ácida, siempre que no fuese posible su suspensión temporal durante cuatro semanas.

1.3. Obtención de la muestra poblacional

Los participantes han sido seleccionados al azar, empleando una tabla de números aleatorios aplicada a una lista de 3000 sujetos, obtenida por muestreo aleatorio simple del censo electoral, y publicada en el Boletín Oficial de la provincia de Ourense el 24 de Octubre de 1998 como lista provisional de candidatos a jurados. Para cada sujeto constan su nombre, apellidos, fecha de nacimiento y dirección.

El tamaño muestral necesario, de 383 individuos, ha sido estimado para una prevalencia de la infección por *H. pylori* del 50%, tomando como referencia estudios

previos efectuados en la población española (Martín de Argila, 1996; Cilla, 1997; Rodrigo, 1997; Rafols, 2000; Baena, 2002). Se han considerado una precisión del 5% y un nivel de confianza $(1 - \alpha)$ del 95%.

1.4. Recogida de datos

1.4.1. Captación de los participantes

A los seleccionados se les ha enviado, o entregado en su domicilio, una carta explicándoles la naturaleza del estudio e invitándoles a participar en el mismo. En las primeras dos semanas después de su recepción, se ha intentado contactar con ellos por vía telefónica o en persona, para aclarar las dudas que pudiesen surgir y conocer su negativa o aceptación a participar. En este último caso se ha procedido a concertar una cita en los días posteriores para realizar en el Hospital o en el Centro de Salud correspondiente a cada sujeto, una entrevista médica y una prueba de diagnóstico de infección por *H. pylori*.

A todos los médicos de Atención Primaria de la provincia de Ourense se les ha notificado también por carta la naturaleza del estudio, y se les ha pedido su colaboración para que se pudiesen efectuar las entrevistas y las pruebas de diagnóstico en los Centros de Salud en que trabajan.

Se han considerado como pérdidas los individuos que no han sido localizados, los que no residen en la provincia, los que han fallecido, los que no han podido participar por motivos laborales y los que no han querido participar.

1.4.2. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

Se ha utilizado la prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C comercializada con el nombre de TAU-KIT[®] (Isomed, Madrid), distribuida en todo el territorio nacional y empleada en nuestra provincia mayoritariamente en la práctica clínica diaria. En caso de que algún seleccionado estuviese recibiendo tratamiento con antibióticos, o los hubiese tomado recientemente, se ha esperado a que transcurriesen cuatro semanas desde la última toma para realizar la prueba.

Los seleccionados que ya previamente se habían sometido a pruebas de diagnóstico de infección por *H. pylori*, han sido considerados como infectados o no infectados según el resultado alcanzado por la prueba efectuada (test de aliento con urea ^{13}C , serología en plasma, prueba de ureasa rápida en biopsia gástrica o el estudio histológico de biopsia gástrica), siempre y cuando no hubiesen recibido terapia de erradicación y las pruebas se hubiesen efectuado en los últimos tres años en el Complejo Hospitalario de Ourense, para que pudiésemos tener acceso a las mismas y comprobar su resultado. A los seleccionados que han recibido tratamiento de erradicación, se les ha efectuado el test de aliento si no se hubiese hecho previamente.

Todas las pruebas han sido realizadas por el mismo médico, especialista en Aparato Digestivo. La urea marcada con ^{13}C se presenta como un comprimido soluble de 100 mg, y el ácido cítrico se incluye en un sobre como polvo para solución, con 4,2 gramos de producto. Para realizar la prueba se han seguido las instrucciones recomendadas por el fabricante: tras un ayuno de al menos 6 horas, preferiblemente desde la noche anterior, el paciente ha de ingerir 200 ml de una bebida rica en ácido cítrico, y 10 minutos después se han de tomar dos muestras basales de aire espirado; a continuación se ha de ingerir el comprimido de urea disuelto en medio vaso de agua, y 30 minutos después se han de recoger dos nuevas muestras de aire espirado. Según la ficha técnica, la sensibilidad y especificidad del test para la detección del *H. pylori* es de 94,3% [intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 87%-98%] y 94,5% (IC 95%: 93%-98%) respectivamente si se emplea una diferencia de valores delta de 4 unidades, mientras que para una diferencia de 5 unidades la sensibilidad es de 94,3% (IC 95%: 87%-98%) y la especificidad de 96,3% (IC 95%: 93%-98%).

En el presente estudio se ha utilizado una diferencia de valores delta de 5,37 unidades, por haberse realizado un estudio de validación local de la prueba de aliento, obteniéndose una sensibilidad del 96% (IC 95%: 80,5%-99,3%) y una especificidad del 100% (IC 95%: 86,7%-100%).

Las muestras han sido analizadas en un laboratorio de análisis clínicos dotado con un espectrómetro de masas de relación isotópica (HELICO-GALIZ. Ourense).



Foto 6. Componentes del test de aliento: 2 cánulas de plástico, 4 tubos para recogida de aire, un sobre con ácido cítrico (Cytral pylori®) y un sobre con un comprimido de 100 mg de urea.

1.4.3. Entrevista médica

Todas las entrevistas han sido realizadas por el mismo médico, especialista en Aparato Digestivo, empleando un cuestionario específicamente diseñado para este estudio. Con ello se ha pretendido que la información recabada fuese lo más homogénea posible, y que de forma ordenada se recogiesen los datos que se han considerado de interés, los cuales hacen referencia a aspectos demográficos, socioeconómicos y de estilo de vida de cada sujeto, así como a antecedentes familiares y personales de enfermedades digestivas y extradigestivas.

1.4.4. Definición de las variables

a) Variable dependiente

Se ha considerado como variable dependiente la presencia de la infección por *Helicobacter pylori*. A los seleccionados que habían recibido tratamiento de erradicación, se les ha efectuado el test de aliento si no se hubiese hecho previamente, y para el cálculo de la prevalencia se han considerado como infectados o no infectados según la obtención de un resultado positivo o negativo respectivamente. Sin embargo, para el estudio de los factores relacionados con la infección, los sujetos no infectados por haberse curado con el tratamiento, se han incluido dentro del grupo de los infectados, puesto que parece lógico pensar que han estado infectados durante casi toda su vida hasta la administración de la terapia de erradicación de *H. pylori*.

b) Variables independientes

Se ha recabado información sobre diferentes variables, mostradas en la Tabla VI. Inicialmente se han recogido el sexo y la edad, para la que se han tomado los años cumplidos por el participante el día de la realización de la prueba diagnóstica y la entrevista. Para el lugar de nacimiento y el lugar de residencia, se han aceptado los valores urbano ó rural, considerándose como urbana una población de más de 50.000 habitantes. La evaluación del nivel socioeconómico actual y el de la infancia se ha realizado estudiando diferentes parámetros vinculados al mismo, como son el nivel de estudios, la profesión y la clase social de los participantes o sus progenitores. Con el fin de establecer el nivel de estudios así como la clase social a la que pertenece o ha pertenecido cada sujeto, según su profesión o la de sus progenitores, se han empleado las categorías propuestas y publicadas por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (Domingo-Salvany, 2000), con dos modificaciones. Con respecto al nivel de estudios, presentan dos clasificaciones, una exhaustiva con 7 niveles y otra abreviada con 5, y se ha utilizado la exhaustiva con 6 niveles, pues los analfabetos y los individuos sin estudios se han agrupado en el mismo nivel, denominado nivel 0. Con respecto a la clase social, presentada como una clasificación basada en la ocupación, también con una forma exhaustiva y otra abreviada, se han incluido la clase 0, no mencionada en la publicación e integrada por amas de casa y estudiantes, y la clase VI, mencionada en la publicación e integrada por militares y sacerdotes. Adicionalmente, se han considerado como trabajadores no manuales los de profesiones adscritas a las clases sociales I, II,

IIIA y VI, mientras que como trabajadores manuales se han considerado los de clases IIIB, IIIC, IVA, IVB y V (tablas VII y VIII).

En cuanto al número de convivientes actuales o en la infancia, se han aceptado dos valores, menor de o igual a 6 y mayor de 6. Sobre la compartición de dormitorio y cama en la infancia, se han tomado como afirmativos los casos con la compartición con un niño o adulto, de más de un año de duración. Para la estancia en una institución y la emigración, se han considerado como afirmativos los casos con una duración superior a 3 meses. Se ha evaluado el contacto frecuente ó infrecuente con animales, tanto actual como pasado, principalmente con perros y/o gatos. Sobre el consumo de agua, se ha interrogado acerca de la existencia de la ingesta regular de agua de fuentes o pozos, en el pasado o en la actualidad. En cuanto al consumo de tabaco, se han dividido los sujetos en no fumadores, fumadores activos y ex fumadores, sin incluir la cantidad de cigarrillos fumados al día. Para evaluar el consumo de alcohol, se ha interrogado acerca de la frecuencia de la ingesta de bebidas alcohólicas y la cantidad ingerida. Se ha dividido a los consumidores habituales en tres grupos, los de ingesta inferior a 20 gramos de alcohol al día, los de ingesta entre 20-40 gramos al día, y los de ingesta superior a 40 gramos al día. Esto ha sido estimado en función de los ml de bebidas alcohólicas ingeridos y su graduación alcohólica.

Se ha obtenido información acerca de la existencia de familiares de primer grado diagnosticados de úlcera péptica o cáncer e estómago, aceptándose como afirmativos los casos en que el participante ha manifestado la presencia de tal antecedente con bastante seguridad, incluyéndose dentro de lo negativos los casos dudosos. Se ha considerado presente un antecedente personal de trastorno digestivo si ha existido prestación de atención médica, general o especializada, por síntomas relacionados con el aparato digestivo. Se ha preguntado acerca de la realización previa de una endoscopia digestiva alta o de un estudio esófagogastroduodenal por radiología baritada. Se ha evaluado la presencia en los últimos doce meses de los siguientes síntomas del tracto digestivo superior: pirosis, regurgitación, dolor en el hemiabdomen superior, pesadez/distensión de hemiabdomen superior, disfagia, náuseas y vómitos. No se han tenido en cuenta la frecuencia e intensidad de presentación, tal que entre los casos afirmativos se han incluido participantes con síntomas frecuentes y participantes con síntomas esporádicos, constituyéndose un grupo de casos negativos totalmente asintomático. Adicionalmente, los sujetos sintomáticos se han dividido en función de los síntomas del tracto digestivo superior presentes en sintomáticos tipo ERGE (pirosis, regurgitación, disfagia) y sintomáticos tipo dispepsia (dolor, distensión, pesadez, náuseas, vómitos), sintomáticos tipo mixto cuando coinciden síntomas de los dos tipos previos. Los individuos con síntomas digestivos no pertenecientes al tracto digestivo superior se han incluido en un grupo aparte calificado como "otros".

Tabla VI. Variables independientes analizadas.

Sexo	Cualitativa nominal
Edad	Cuantitativa discreta
Lugar de nacimiento	Cualitativa nominal
Lugar de residencia	Cualitativa nominal
Nivel de estudios	Cualitativa ordinal
Clase social según la profesión	Cualitativa ordinal
Profesión manual/no manual	Cualitativa nominal
Clase social según la profesión del cabeza de familia	Cualitativa ordinal
Profesión cabeza familia actual manual/no manual	Cualitativa nominal
Clase social según la profesión del cabeza de familia en la infancia	Cualitativa ordinal
Profesión cabeza familia infancia manual/no manual	Cualitativa nominal
Número convivientes en infancia	Cuantitativa discreta
Número convivientes actual	Cuantitativa discreta
Dormitorio compartido en infancia	Cualitativa nominal
Cama compartida en infancia	Cualitativa nominal
Estancia en institución	Cualitativa nominal
Emigración	Cualitativa nominal
Contacto con animales	Cualitativa nominal
Consumo agua fuente/pozo	Cualitativa nominal
Consumo de tabaco	Cualitativa nominal
Consumo de alcohol	Cuantitativa discreta
Antecedente familiar de úlcera	Cualitativa nominal
Antecedente familiar de cáncer gástrico	Cualitativa nominal
Antecedente personal de trastorno digestivo	Cualitativa nominal
Endoscopia	Cualitativa nominal
Estudio esófagogastroduodenal	Cualitativa nominal
Síntomas digestivos actuales	Cualitativa nominal
Tipo síntomas digestivos actuales	Cualitativa discreta

Tabla VII. Clasificación del nivel de estudios (modificado de Domingo-Salvany y cols., 2000).

Nivel 0. Sin estudios
Nivel 1. Primer grado (primaria incompleta)
Nivel 2. Segundo grado, primer ciclo (graduado escolar)
Nivel 3. Segundo grado, segundo ciclo (BUP, COU, Bachillerato, FP1, FP2)
Nivel 4. Tercer grado, primer ciclo (diplomatura, ingeniería técnica)
Nivel 5. Tercer grado, segundo y tercer ciclo (Licenciatura, ingeniería superior)

Tabla VIII. Clasificación de la clase social basada en la ocupación (modificado de Domingo-Salvany y cols., 2000).

I. Directivos de la Administración pública y de empresas de 10 o más asalariados. Profesiones asociadas a titulaciones de segundo y tercer ciclo universitario
II. Directivos de empresas con menos de 10 asalariados. Profesiones asociadas a titulaciones de primer ciclo universitario. Técnicos y profesionales de apoyo. Artistas y deportistas.
IIIA. Empleados de tipo administrativo y profesionales de apoyo a la gestión administrativa y financiera. Trabajadores de los servicios personales y de seguridad.
IIIB. Trabajadores por cuenta propia.
IIIC. Supervisores de trabajadores manuales.
IVA. Trabajadores manuales cualificados.
IVB. Trabajadores manuales semicualificados.
V. Trabajadores no cualificados.
VI. Fuerzas armadas. Sacerdotes. Auxiliar laico de religiones

1.5. Análisis estadístico

Los datos recogidos se informatizaron en una base de datos diseñada al efecto utilizando el programa Accesss. Se realizó el análisis de calidad de los datos, confirmando los valores extremos, tras lo cual se procedió al análisis estadístico empleando el programa SPSS versión 10.0, trabajando con un nivel de confianza del 95%.

1.5.1. Análisis descriptivo

Se han utilizado media e intervalos de confianza al 95% para las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se han empleado frecuencia y porcentaje.

1.5.2. Análisis bivalente

Para el estudio de los factores relacionados con la infección, los sujetos no infectados por haberse curado con el tratamiento, se han incluido dentro del grupo de los infectados, puesto que parece lógico pensar que han estado infectados durante casi toda su vida hasta la administración de la terapia de erradicación de *H. pylori*.

Para analizar la asociación entre variables cuantitativas, se han empleado la prueba T de Student para comparación de medias ó el coeficiente de correlación de Pearson. Para la comparación de proporciones se ha empleado la prueba Ji cuadrado.

Para estimar la magnitud de la asociación para cada posible factor de riesgo de infección por *H. pylori*, se han calculado las odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza al 95% mediante regresión logística binaria.

1.5.3. Análisis multivalente

Se ha efectuado regresión logística, con variable dependiente la infección por *H. pylori*, y como variables independientes los factores que en el análisis bivalente mostraron asociación con la misma, así como aquellos potencialmente confusores. Para la modelación se ha utilizado la estrategia backward.

1.6. Análisis de individuos no participantes

Se ha elegido al azar una muestra del 20% de los sujetos que no han querido participar en el estudio, y se les ha entrevistado usando el mismo cuestionario que ha sido utilizado con los participantes.

2. OBJETIVO SECUNDARIO

2.1. Diseño

Se ha efectuado un estudio prospectivo en el que se han incluido sujetos remitidos para la realización de una endoscopia digestiva alta. Esto ha permitido la toma de biopsias gástricas para conocer el estado de la infección empleando dos pruebas invasivas, una prueba rápida de ureasa y el examen histológico. Adicionalmente, a todos los individuos se les ha realizado la prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C , objeto de la validación. El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para investigación. Se ha obtenido el consentimiento verbal de todos los participantes.

2.2. Población

El estudio se ha efectuado con individuos adultos, de edad igual o superior a 18 años. Como criterios de exclusión se han considerado la presencia de enfermedades psíquicas o físicas incapacitantes, haber recibido anteriormente tratamiento de erradicación de *H. pylori*, la cirugía gástrica, el tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes y el consumo concomitante o en las 4 semanas previas de antibióticos, preparados con bismuto e inhibidores de la secreción gástrica (IBP y antihistamínicos de tipo anti- H_2).

2.3. Determinación del tamaño muestral

La predeterminación del tamaño muestral se ha calculado teniendo en cuenta una precisión del 10%, una estimación inicial de la sensibilidad del test del 95% y un nivel de confianza del 95%. De esta forma el número de pacientes necesario ha sido de 38, que se ha ampliado hasta 50 para cubrir las posibles pérdidas.

2.4. Recogida de muestras

Como prueba rápida de ureasa se ha utilizado la comercializada con el nombre de Jatrox[®]-H.p.-Test (C.H.R. heim. Arzneimittel, Alemania), por ser la que rutinariamente se utiliza en el Complejo Hospitalario de Ourense. Se han tomado dos biopsias del antro y la lectura se ha llevado a cabo en las dos horas siguientes. En caso de negatividad, transcurridas 24 horas desde del inicio de la prueba se ha efectuado una última lectura, que se ha considerado como positiva de haberse producido el cambio de coloración. Para el examen anatomopatológico se han procesado dos biopsias del antro, teñidas con hematoxilina-eosina y Giemsa. El mismo patólogo ha evaluado todas las muestras, sin tener conocimiento del resultado de la prueba rápida de ureasa. La

infección se ha considerado presente en caso de apreciarse formas bacterianas de morfología compatible con *H. pylori* en cualquiera de las muestras analizadas.

La prueba objeto de la validación está comercializada con el nombre de TAU-KIT® (Isomed, Madrid). Esta prueba se ha efectuado entre los 15 y los 30 días siguientes a la endoscopia, siguiéndose el protocolo habitual. Tras el ayuno nocturno de al menos 6 horas se administra una solución de ácido cítrico edulcorada (4,2 g, Cytral pylori®) disuelta en unos 200 ml de agua. A los 10 minutos se recogen dos muestras de aire obtenidas al espirar a través de una cánula de plástico introducida primero en uno y después en otro tubo de vidrio. Se ha de soplar unos segundos hasta que la superficie interna del tubo sea cubierta por vapor condensado, tras lo cual se retira la cánula y se cierra el tubo. A continuación se disuelve un comprimido de 100 mg de urea marcada en unos 50 ml de agua, y tras su ingesta, a los 30 minutos se recogen nuevamente dos muestras de aire de manera similar a la descrita.

La lectura de las muestras se ha efectuado en un laboratorio de análisis clínicos dotado con un espectrómetro de masas de relación isotópica (HELICO-GALIZ. Ourense), emitiéndose los resultados en unidades delta.

2.5. Análisis estadístico

Se han evaluado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, cociente de probabilidades positivo y cociente de probabilidades negativo de la prueba de aliento con respecto al patrón tomado como referencia. El rendimiento global del test de aliento ha sido calculado utilizando el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristics*) ó curva de rendimiento diagnóstico. El punto de corte óptimo se ha evaluado mediante el análisis de sensibilidad (empleando tablas de contingencia) y los cocientes de probabilidades.

RESULTADOS

1. VALIDACIÓN DE LA PRUEBA DE ALIENTO CON UREA MARCADA CON CARBONO 13

Se han estudiado a 31 hombres y 19 mujeres, con una edad media de 57 años (rango de edades: 22-73 años). Un grupo lo han constituido 25 individuos considerados infectados por tener un resultado positivo en ambas pruebas. Un segundo grupo lo han constituido 25 individuos considerados no infectados debido a la negatividad de las mismas. La prueba se ha efectuado a todos los individuos sin que se produjesen efectos adversos. En la Tabla IX se muestran los valores resultantes para cada sujeto tras calcular la diferencia algebraica entre los valores delta basales y los obtenidos tras la ingesta de la urea marcada.

El área bajo la curva ROC, que globalmente valora el rendimiento de todos los puntos de corte de la prueba de aliento ha sido de 0,97 (IC 95%: 0,91-1,00) (Figura 1). El punto de corte asociado con la mayor exactitud diagnóstica ha sido de 5,37 unidades delta. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y cocientes de probabilidades para tal punto de corte se muestran en la Tabla X, junto con estos mismos valores para un punto de corte de 5 unidades, uno de los más utilizados en la práctica clínica diaria.

Tabla IX. Resultados de la prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C en 25 individuos infectados y 25 no infectados por *H. pylori* (en unidades delta).

INFECTADOS	NO INFECTADOS
27,54	0,14
70,86	0,85
75,07	0,84
44,42	0,46
74,74	0,07
63,58	1,27
36,42	0,30
94,05	1,72
44,61	0,08
40,62	0,01
21,76	5,25
44,11	0,50
26,54	1,75
49,34	1,01
31,09	0,21
45,75	3,89
21,16	3,85
58,35	2,36
60,05	1,90
68,08	0,11
27,76	1,33
5,76	1,3
7,01	0,38
5,49	0,73
0,38	0,81

Figura 1. Curva de rendimiento diagnóstico obtenida con los resultados de la prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C en 25 individuos infectados y 25 no infectados por *H. pylori*.

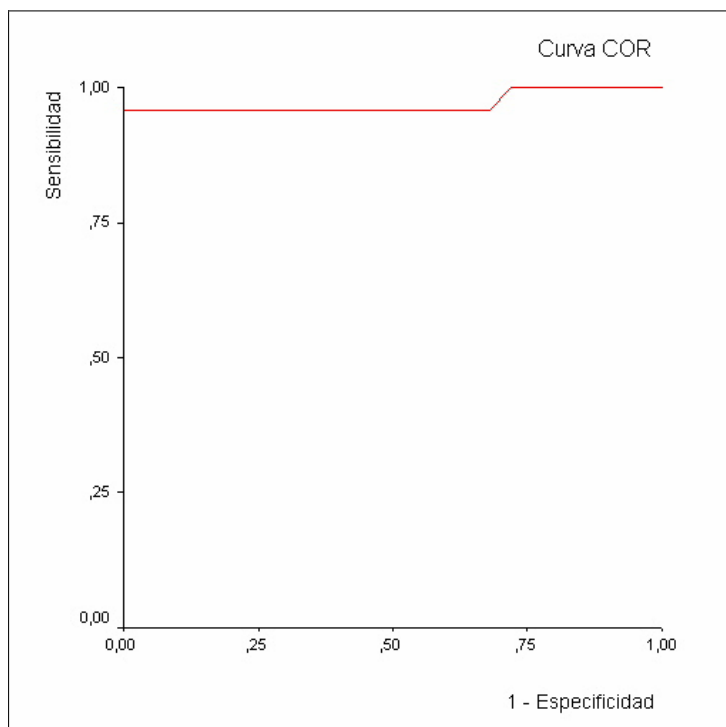


Tabla X. Exactitud diagnóstica de la prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C en 25 individuos infectados y 25 no infectados por *H. pylori*.

Punto de corte	Sensibilidad (%) (IC 95%)	Especificidad (%) (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	CP + (IC 95%)	CP - (IC 95%)
5	96 (88-100)	96 (88-100)	96 (80,5-99,3)	96 (80,5-99,3)	24 (3,5-164)	0,04 (0,01-0,2)
5,37	96 (80,5-99,3)	100 (86,7-100)	100 (86,2-100)	96,2 (81,1-99,3)	49 (3,1-763,9)	0,06 (0,01-0,2)

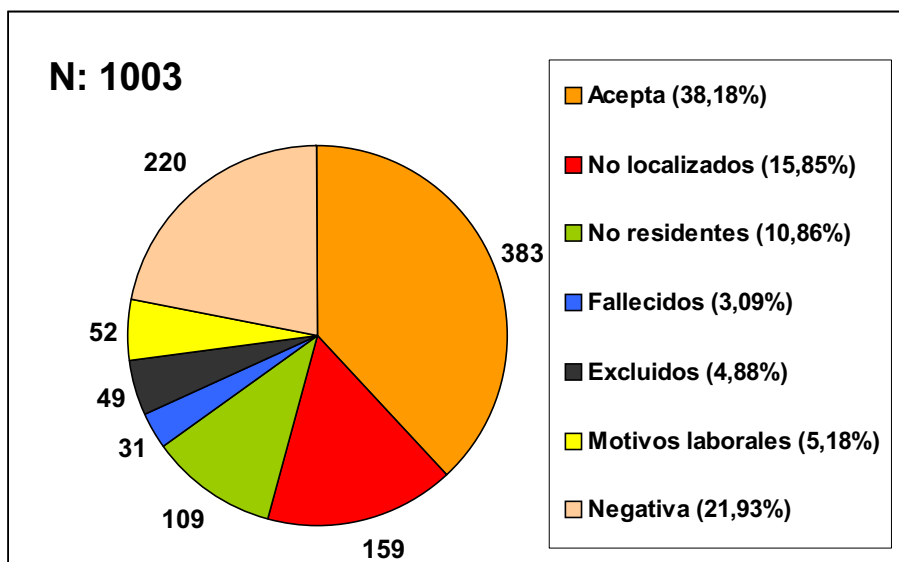
VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CP+: cociente de probabilidades positivo; CP-: cociente de probabilidades negativo.

2. TASA DE PARTICIPACIÓN

Como se muestra en la Figura 2, ha sido necesario tratar de localizar a 1003 individuos para lograr estudiar a 383. No se ha conseguido localizar a 159 sujetos (15,85%), debido principalmente a la presencia de errores en los datos del Boletín Oficial de la provincia de Ourense, a haber cambiado de domicilio y al impedimento de una inadecuada o insuficiente señalización tanto del medio rural como urbano. No se ha podido contactar con 109 individuos (10,86%) por no residir habitualmente en la provincia, 31 (3,09%) habían fallecido y 49 (4,88%) han sido considerados no válidos por cumplir criterios de exclusión. Se han negado a participar en el estudio 220 individuos (21,93%), y 52 (5,18%) no han podido participar por impedírselo motivos laborales. Incluyendo a los que han aceptado y a los que se han negado a ser analizados, la tasa de participación ha sido del 63,51%; si se incluyesen además a los 52 no participantes por motivos laborales, sería del 58,47%.

Ha de señalarse que no se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad y el sexo entre el grupo de participantes y el grupo de pérdidas, ni entre el grupo de participantes y el grupo que se ha negado a participar.

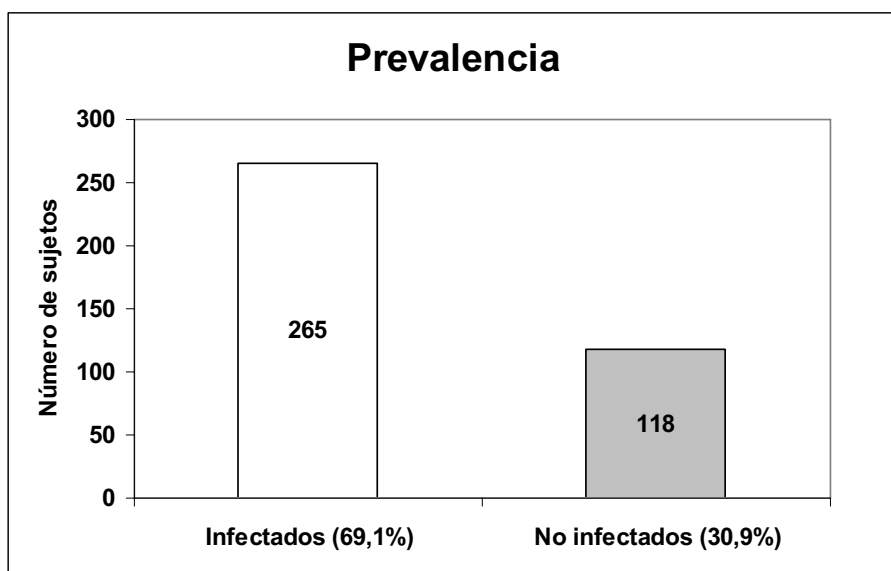
Figura 2. Participación y pérdidas en frecuencias absoluta y relativa (N: número de sujetos).



3. PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN

La infección por *H. pylori* ha sido detectada en 265 individuos, lo que equivale al 69,1% de los estudiados (IC 95%: 61,7% - 75,1%). En 9 casos la infección había sido previamente diagnosticada y tratada, mediante serología (4 casos) o métodos que habían requerido endoscopia (5 casos). A todos se les ha realizado la prueba del aliento, con resultado negativo en 8 sujetos. Para el cálculo de la prevalencia actual estos 8 individuos han sido considerados como no infectados. Si no hubiesen recibido tratamiento, muy probablemente continuarían infectados, y entonces los infectados serían 273 y la prevalencia obtenida sería del 71,2%. En dos casos se había diagnosticado en los 12 meses previos un cáncer gástrico, ambos con presencia de la infección demostrada por el estudio histológico. Ninguno de estos dos individuos había recibido terapia de erradicación de la infección, y no se les ha realizado la prueba del aliento, considerándose como infectados.

Figura 3. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*.



4. ANÁLISIS DE FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

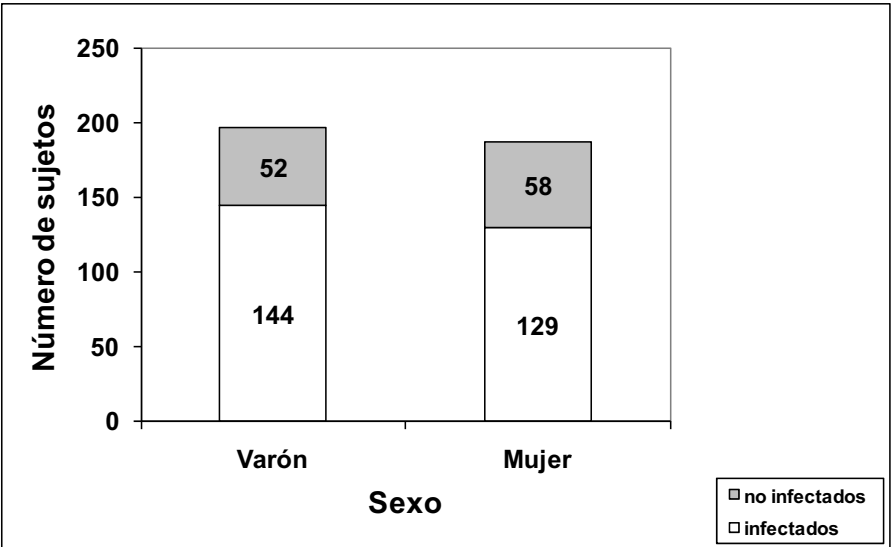
4.1. Sexo

Se han estudiado 383 individuos, 196 varones y 187 mujeres, lo que equivale al 51,2% y 48,8% de la muestra poblacional respectivamente. Los 273 infectados corresponden a 144 hombres y 129 mujeres, con una prevalencia casi igual en hombres y en mujeres, 73,4% y 68,9% respectivamente. Se ha obtenido una OR de 0,80 (IC 95%: 0,51-1,25), que indica la ausencia de relación entre el sexo y la infección (representado en la Tabla XI y la Figura 4).

Tabla XI. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Sexo	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
Mujer	187 (48,8)	129 (68,9)	1,00
Varón	196 (51,2)	144 (73,4)	0,80 (0,51-1,25)

Figura 4. Distribución de la infección por sexo.



4.2. Edad

La edad media del grupo ha sido de 53,3 años (rango: 20-93), de 54,8 en los infectados y de 49,7 en los no infectados. Los participantes han sido distribuidos en grupos de edades de 10 años, de 25-34 a 75-84, junto con dos grupos extremos, uno con individuos de 18-24 años y otro con los mayores de 84, apreciándose un incremento de prevalencia asociado a la edad, con un 47,1% de infectados en el grupo de menor edad (18-24 años), alcanzándose un pico máximo de prevalencia del 88,4% en el intervalo de 45-54 años, con un leve y gradual descenso posterior, más acusado en el grupo de edad superior a 84 años, descendiendo hasta el 57,1%. Al analizar la prevalencia según la edad en hombres y mujeres por separado, se aprecia que en hombres la curva de distribución es similar a la global. Sin embargo, en las mujeres se obtiene que tras alcanzarse el pico máximo, hay inicialmente un descenso gradual de prevalencia, y aproximadamente a partir de los 80 años, se aprecia de nuevo un leve incremento de la misma. La edad se asocia al riesgo de padecer la infección ($p < 0,05$) y comparando entre sí los grupos, tomando como referencia al de menor prevalencia (18-24 años), hay diferencias significativas entre éste y los de edades 45-54, 55-64 y 75-84 (representado en la Tabla XII y en las Figuras 5, 6, 7 y 8).

Tabla XII. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Edad	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
18-24	17 (4,4)	8 (47,1)	1,00-----
25-34	53 (13,8)	31 (58,5)	1,60 (0,52-4,75)
35-44	65 (17,0)	39 (60,0)	2,05 (0,69-6,04)
45-54	69 (18,0)	61 (88,4)	5,93 (1,87-18,72)
55-64	62 (16,2)	51 (82,2)	4,69 (1,49-14,68)
65-74	77 (20,1)	55 (71,4)	2,81 (0,96-8,22)
75-84	33 (8,6)	24 (72,7)	3,52 (1,01-12,26)
>84	7 (1,8)	4 (57,1)	1,50 (0,25-8,84)

Figura 5. Distribución de la prevalencia de la infección por edad.

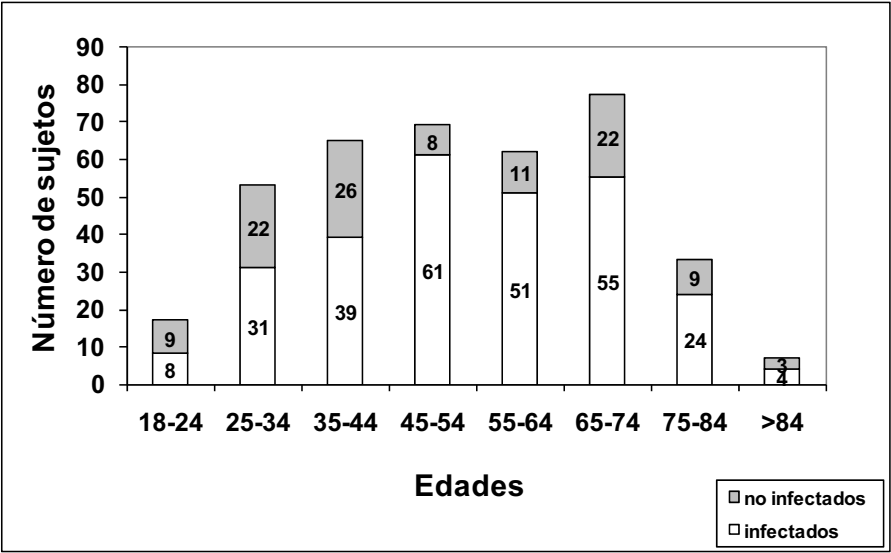


Figura 6. Distribución del riesgo de infección por edad.

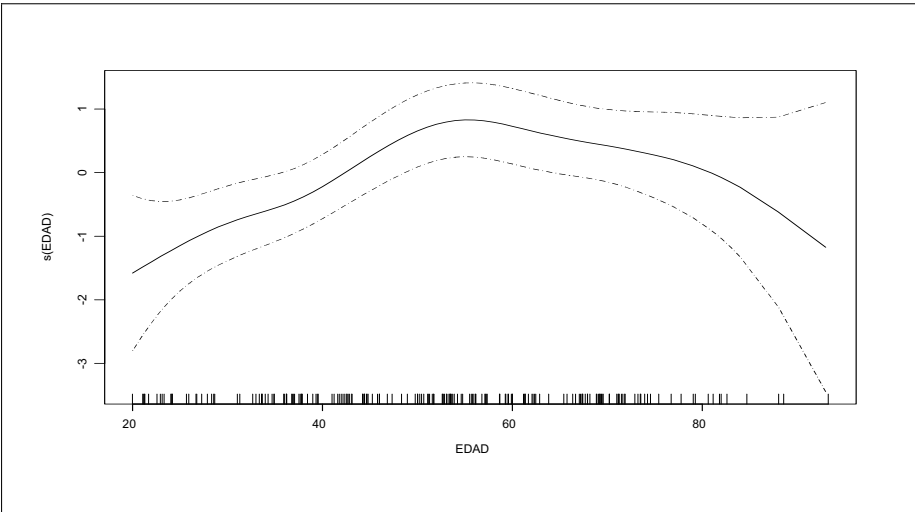
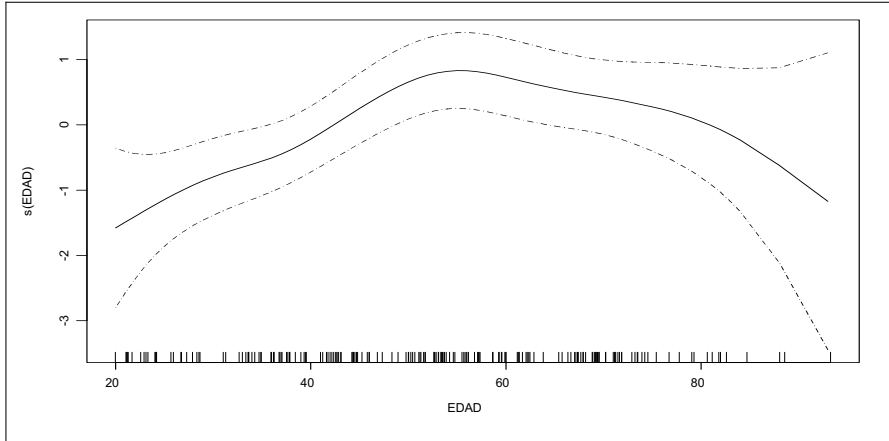
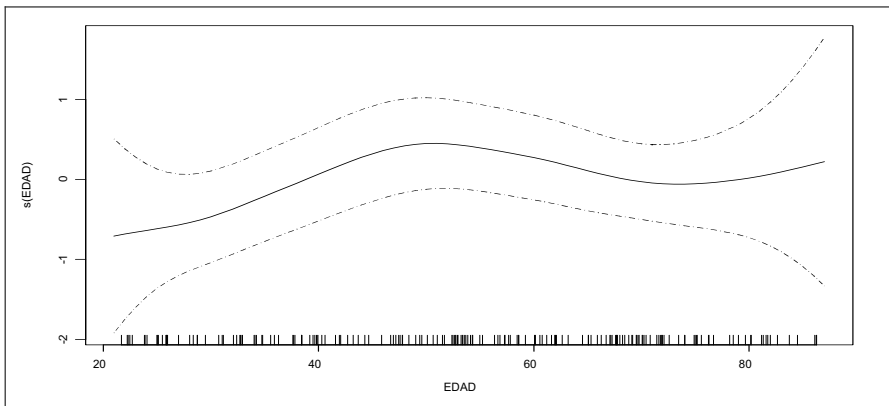


Figura 7. Distribución del riesgo de infección por edad en hombres.**Figura 8. Distribución del riesgo de infección por edad en mujeres.**

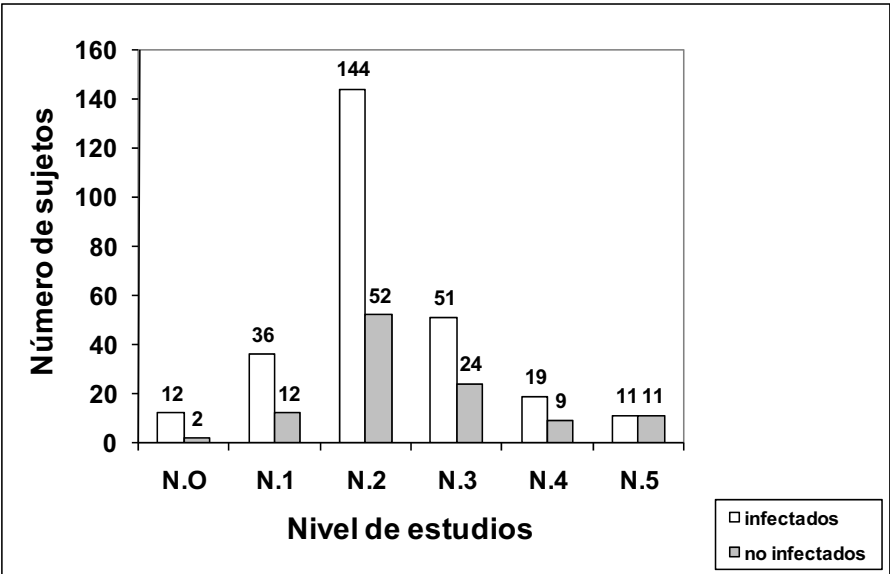
4.3. Nivel de estudios

En función del nivel de estudios de los participantes, se aprecia un incremento continuo de prevalencia desde el 50% del grupo con nivel superior (nivel 5), que corresponde a licenciatura, al 85,7% del nivel inferior (nivel 0), correspondiente a la carencia de estudios. Tomando como referencia la prevalencia menor, del 50% en el nivel 5, existe una diferencia significativa con las prevalencias de los niveles 0, 1 y 2. No hubo diferencias significativas entre el nivel 5 y los niveles 3 y 4, estos últimos con prevalencias de 68% y 67,9% respectivamente (representado en la Tabla XIII y la Figura 9).

Tabla XIII. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Nivel	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
0	14 (3,7)	12 (85,7)	6,00 (1,08-3329)
1	48 (12,5)	36 (75,0)	3,00 (1,03-8,66)
2	196 (51,2)	144 (73,5)	2,77 (1,13-6,77)
3	75 (19,6)	51 (68,0)	2,13 (0,80-5,58)
4	28 (7,3)	19 (67,9)	2,11 (0,66-6,68)
5	22 (5,7)	11 (50,0)	1,00-----

Figura 9. Distribución de la infección por el nivel de estudios. (N.0: nivel 0; N.1: nivel 1; N.2: nivel 2; N.3: nivel 3; N.4: nivel 4; N.5: nivel 5).



4.4. Clase social según la profesión del participante

Atendiendo a la clase social según la profesión de los participantes, observamos la menor prevalencia, del 50%, en los de clase I, correspondiente a personal directivo de empresas y licenciados, y la mayor, del 78,8%, en la categoría IVA, correspondiente a trabajadores cualificados de industria manufacturera, construcción y minería. La que se ha denominado clase 0, constituida por 30 individuos, incluye a las amas de casa y a los estudiantes que no desempeñan ninguna actividad profesional, por lo que no pueden ser analizados. Tomando como referencia la prevalencia de la clase I, no se aprecian diferencias significativas con el resto de categorías a excepción de la IVA [OR: 3,65 (IC 95%: 1,33-9,98)] (representado en la Tabla XIV y en la Figura 10). Otro manera de comparar los datos, sería unificar las prevalencias de los individuos de las clases más altas, I y II, para cotejarla con la de los individuos de clase III, y con la de los individuos de clases IV y V. En este caso se han incluido los individuos de la denominada clase 0, al haberlos integrado en la clase de sus cónyuges o en la de sus progenitores. Los individuos de clase VI se han incluido en la clase III. Para las clases I y II, se obtiene una prevalencia del 65,4%, inferior a la de la clase III, del 67,8%, y también inferior a la de las clases IV y V, con una OR de 1,12 (IC 95%: 0,58-2,15) en el primer caso, y una OR de 1,76 (IC 95%: 0,89-3,47) en el segundo, diferencias no significativas (representado en las Tablas XV y XVI, y en las Figuras 11 y 12).

Tabla XIV. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Clase	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
0	30 (7,8)	23 (76,7)	
I	20 (5,2)	10 (50,0)	1,00-----
II	31 (8,1)	23 (74,2)	3,00 (0,91-9,83)
IIIA	53 (13,8)	35 (66,0)	2,10 (0,75-5,85)
IIIB	104 (27,2)	71 (68,3)	2,12 (0,84-5,82)
IIIC	2 (0,5)	1 (50,0)	0,50 (0,03-6,43)
IVA	80 (20,9)	63 (78,8)	3,65 (1,33-9,98)
IVB	26 (6,8)	20 (76,9)	3,00 (0,88-10,21)
V	30 (7,8)	22 (73,3)	3,00 (0,87-9,44)
VI	7 (1,8)	5 (71,4)	1,00 (0,48-18,60)

Figura 10. Distribución de la infección por la clase social según la profesión del participante.

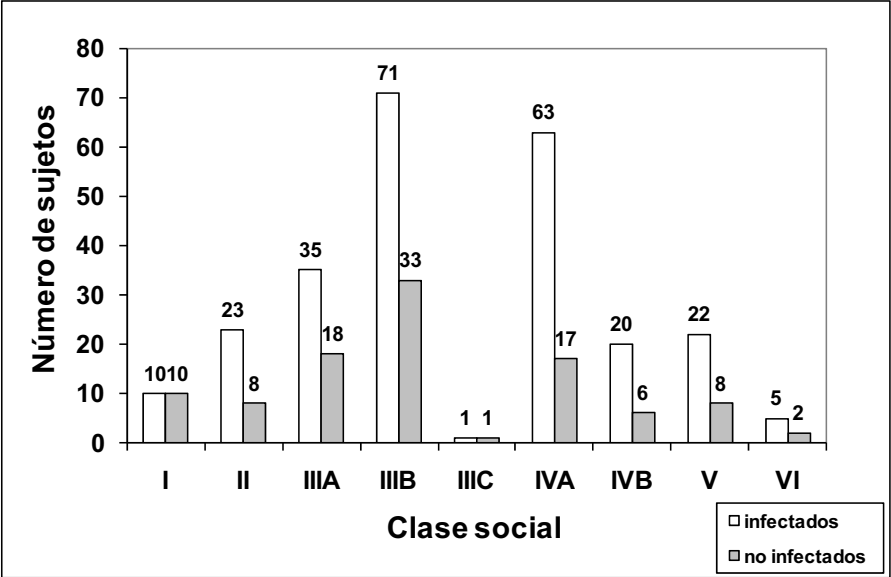
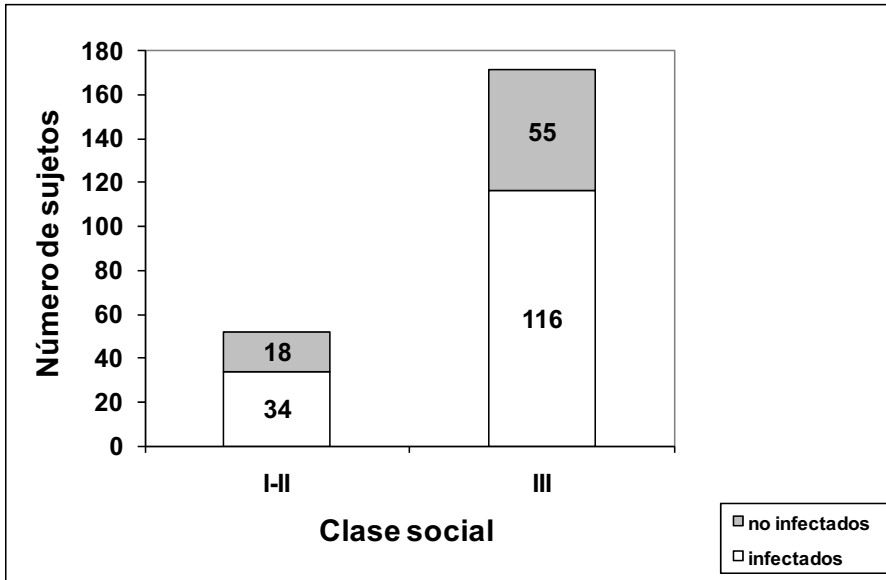
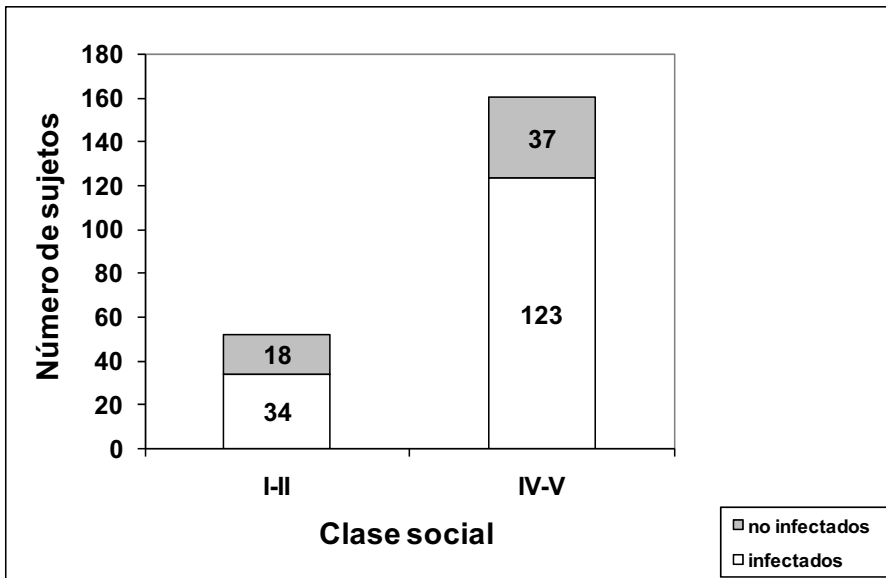


Tabla XV. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Clase	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
I-II	52 (13,5)	34 (65,4)	1,00-----
III	171 (44,6)	116 (67,8)	1,12 (0,58-2,15)

Tabla XVI. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Clase	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
I-II	52 (13,5)	34 (65,4)	1,00-----
IV-V	160 (41,7)	123 (76,9)	1,76 (0,89-3,47)

Figura 11. Distribución de la infección en las clases sociales I-II y III.**Figura 12. Distribución de la infección en las clases sociales I-II y IV-V.**

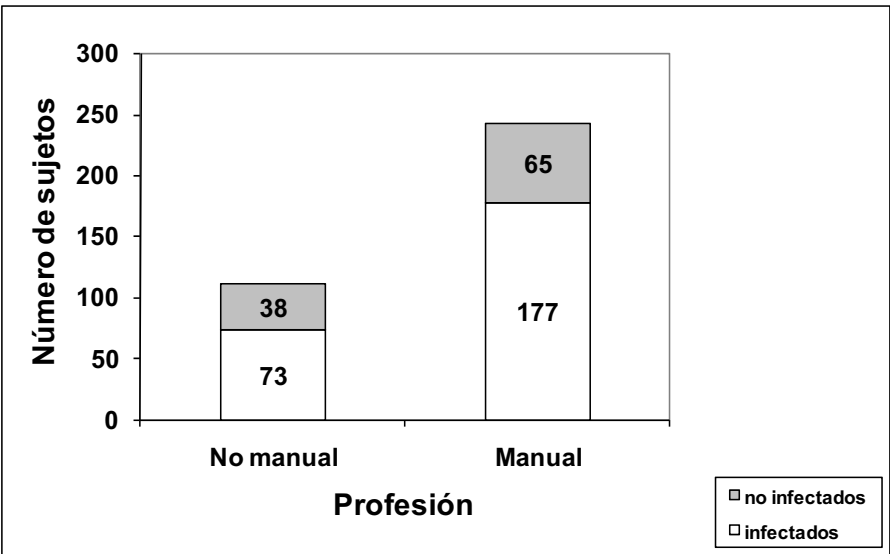
4.5. Profesión manual / no manual del participante

En función del tipo de profesión, pueden dividirse los participantes en dos grandes grupos, los de profesión no manual y los de profesión manual. Sin incluir a los integrantes de la denominada clase 0, en el grupo de profesión no manual se incluyen los individuos de clases sociales I, II, IIIA y VI, mientras que en el grupo de profesión manual se incluyen los de clases IIIB, IIIC, IV y V. Se aprecia una prevalencia inferior en la categoría no manual, con una OR de 1,41 (IC 95%: 0,92-2,15), indicando una tendencia de esta variable a ejercer efecto sobre la infección (representado en la Tabla XVII y en la Figura 13).

Tabla XVII. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Profesión	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No manual	111 (28,9)	73 (65,7)	1,00-----
Manual	242 (63,1)	177 (73,1)	1,41 (0,92-2,15)

Figura 13. Distribución de la infección según la profesión no manual / manual.



4.6. Clase social según la profesión del cabeza de familia

Un mejor marcador del nivel socioeconómico de un individuo podría ser, en ocasiones, la clase social según la profesión del cabeza de familia, pues podría diferir de la que le correspondería por su propia profesión. Según la profesión del cabeza de familia, la menor prevalencia se obtiene en las categorías IIIC y I, 33,3% y 50% respectivamente, y la mayor en las categorías IVA y VI, 78,4% y 80% respectivamente. La categoría IIIC únicamente consta de 3 miembros, por lo que quizás esta baja prevalencia podría no mantenerse de haber contado con más integrantes (representado en la tabla XVIII y en la figura 14). Tomando como referencia la clase I, con una prevalencia del 50%, para compararla con el resto de clases, se aprecia una diferencia estadísticamente significativa solamente con la prevalencia de la clase IVA, del 78,4% [OR=3,64 (IC 95%: 1,36-9,71)] (representado en la Tabla XVIII y en la Figura 14). La prevalencia en los individuos de clases sociales I-II es del 66%, menor que la de los de clase III, del 67,2%, y también menor que la de los de clases IV-V, del 76,8%. En este caso, al comparar las prevalencias agrupadas, no se obtienen diferencias significativas entre las clases I-II y la III [OR=1,41 (IC 95%: 0,54-2,02)], ni entre las clases I-II y las IV-V [OR=1,70 (IC 95%: 0,86-3,33)] (representado en las Tablas XIX y XX, y en las Figuras 15 y 16).

Tabla XVIII. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Clase	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
I	20 (5,2)	10 (50,0)	1,00-----
II	33 (8,6)	25 (75,8)	3,13 (0,95-10,21)
IIIA	71 (18,5)	48 (67,6)	2,09 (0,76-5,71)
IIIB	88 (23,0)	60 (68,1)	2,11 (0,78-5,64)
IIIC	3 (0,8)	1 (33,3)	0,50 (0,03-6,43)
IVA	116 (30,3)	91 (78,4)	3,64 (1,36-9,71)
IVB	20 (5,2)	14 (70,0)	2,33 (0,63-8,53)
V	22 (5,7)	16 (72,7)	2,67 (0,73-9,62)
VI	10 (2,6)	8 (80,0)	4,00 (0,67-23,72)

Figura 14. Distribución de la infección por la clase social según la profesión del cabeza de familia.

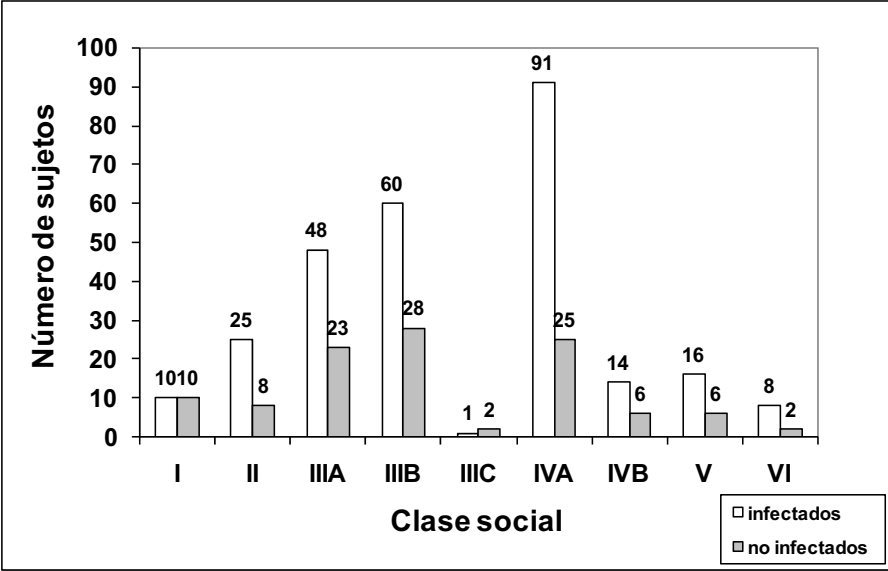


Tabla XIX. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Clase	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
I-II	53 (13,8)	35 (66,0)	1,00-----
III	162 (42,2)	109 (67,2)	1,41 (0,54-2,02)

Tabla XX. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Clase	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
I-II	53 (13,8)	35 (66,0)	1,00-----
IV-V	168 (43,8)	129 (76,8)	1,70 (0,86-3,33)

Figura 15. Distribución de la infección en las clases sociales I-II y III según la profesión del cabeza de familia.

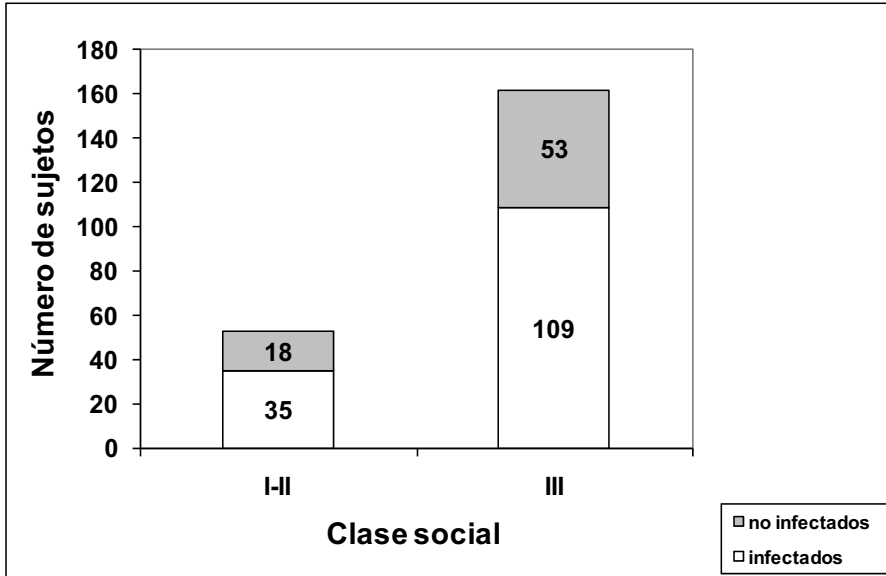
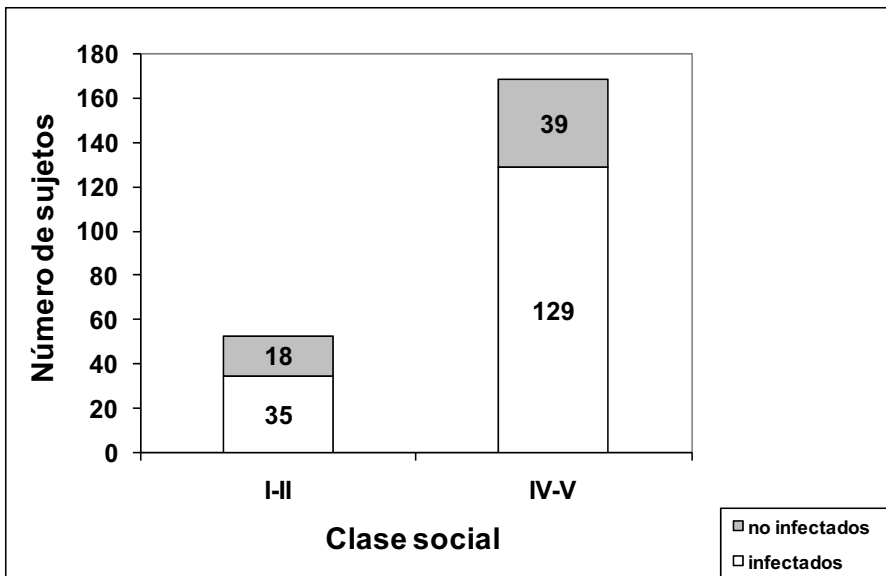


Figura 16. Distribución de la infección en las clases sociales I-II y IV-V según la profesión del cabeza de familia.



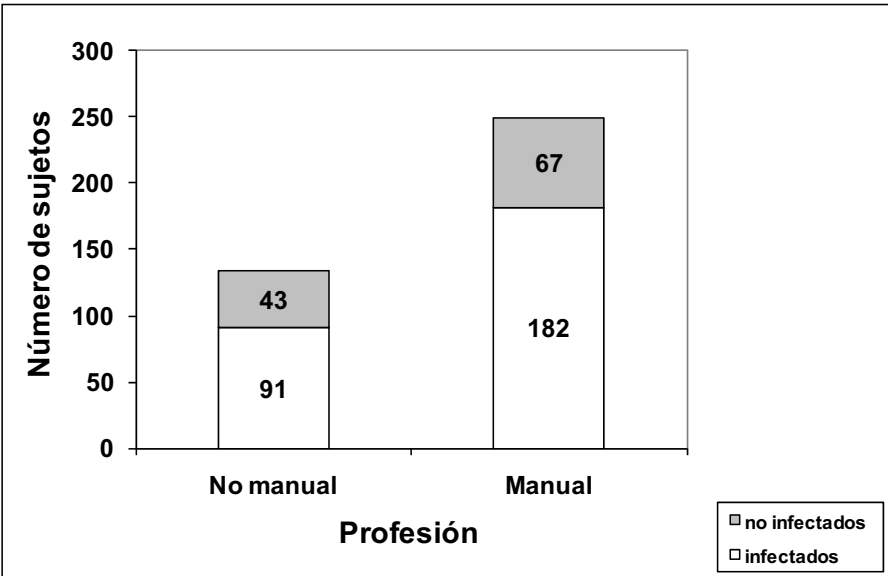
4.7. Profesión manual / no manual del cabeza de familia del participante

La prevalencia en el grupo de profesión no manual es de 67,9%, inferior al 73% del grupo de profesión manual. Para esta variable se ha obtenido una OR de 2,15 (IC 95%: 1,17-3,91), lo que implica una correlación directa de esta variable con la infección (representado en la Tabla XXI y en la Figura 17).

Tabla XXI. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Profesión	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No manual	134 (34,9)	91 (67,9)	1,00-----
Manual	249 (65,0)	182 (73,0)	2,15 (1,17-3,91)

Figura 17. Distribución de la infección según la profesión no manual / manual del cabeza de familia.



4.8. Clase social según la profesión del cabeza de familia en la infancia

Hemos utilizado la profesión del cabeza de familia de cada sujeto en su infancia para estimar su nivel socioeconómico en el pasado. Según ello, se aprecia una menor prevalencia en los casos de las clases I (36,4%) y IIIA (55,2%), y las mayores en las clases IIIC (100%), IVB (91,7%) y V (73,9%). Ha de tenerse en cuenta que la clase IIIC tiene solamente un miembro, por lo que si bien se incluye en el análisis global, parece lógico no incluirla en el análisis parcial. En las demás clases hay al menos 11 integrantes, y entre todas destaca la IIIB por ser la más numerosa, con 185 miembros, de los cuales 135 están infectados (72,7%). Tomando como referencia la prevalencia de la clase I (36,4%), al compararla con las de otras clases, se obtienen diferencias significativas con las prevalencias de las clases IIIB, IVA, IVB y V (representado en la Tabla XXII y en la Figura 18).

Al igual que se ha hecho anteriormente, se han unificado las prevalencias de las clases I y II, resultando ser del 54,2%, para así compararla con la prevalencia de la clase III, del 70,6%, una diferencia no significativa para la que se alcanza una OR de 2,02 (IC 95%: 0,85-4,73). También se ha efectuado la comparación con la resultante de unificar las prevalencias de las clases IV y V, siendo del 75%, alcanzándose en este caso una diferencia significativa, con una OR de 2,54 (IC 95%: 1,04-6,16) (representado en las Tablas XXIII XXIV, y en las figuras 19 y 20).

Tabla XXII. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Clase	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
I	11 (2,9)	4 (36,4)	1,00-----
II	13 (3,4)	9 (69,2)	3,94 (0,71-21,59)
IIIA	29 (7,6)	16 (55,2)	2,15 (0,51-9,00)
IIIB	185 (48,4)	135 (72,7)	4,66 (1,30-16,58)
IIIC	1 (0,3)	1 (100,0)	
IVA	109 (28,5)	80 (73,4)	4,83 (1,31-17,71)
IVB	12 (3,1)	11 (91,7)	19,25 (1,76-209,52)
V	23 (6,0)	17 (73,9)	4,96 (1,60-23,15)
VI	0 (0,0)	0 (0,0)	

Figura 18. Distribución de la infección por la clase social según la profesión del cabeza de familia en la infancia.

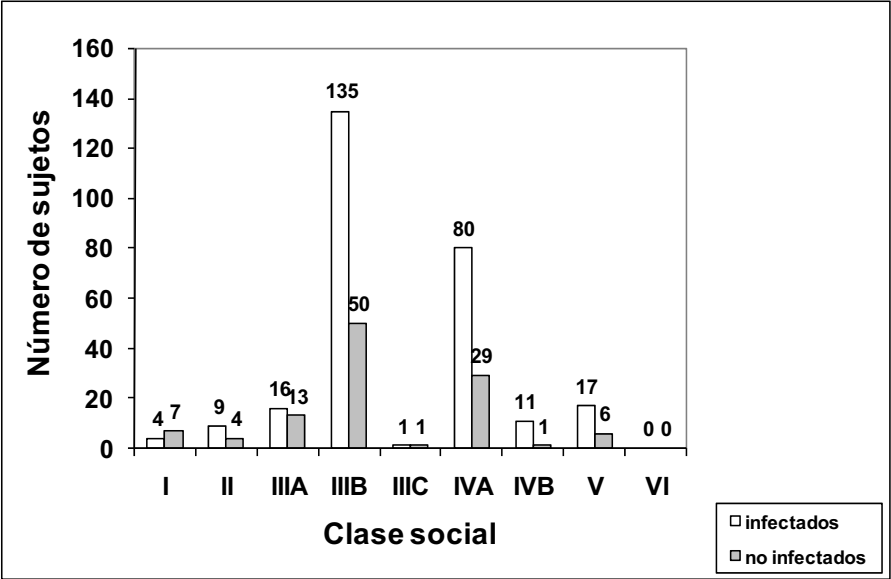


Tabla XXIII. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Clase	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
I-II	24 (6,2)	13 (54,2)	1,00-----
III	215 (56,1)	152 (70,6)	2,02 (0,85-4,73)

Tabla XXIV. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Clase	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
I-II	24 (6,2)	13 (54,2)	1,00-----
IV-V	144 (37,5)	108 (75,0)	2,54 (1,04-6,16)

Figura 19. Distribución de la infección en las clases sociales I-II y III según la profesión del cabeza de familia en la infancia.

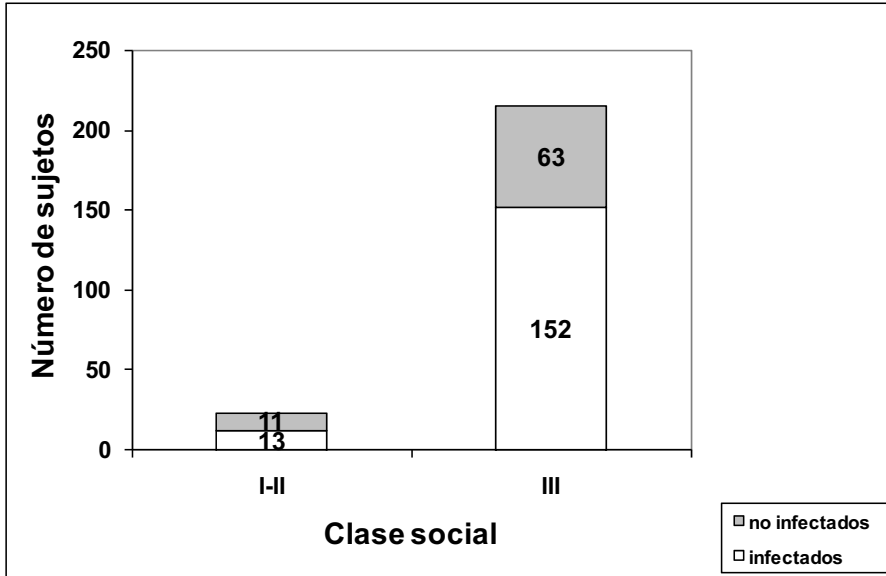
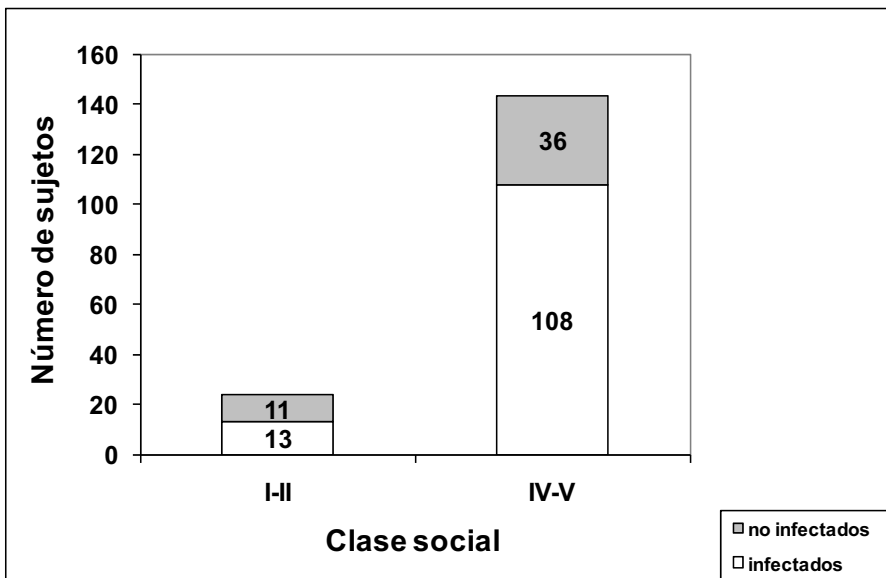


Figura 20. Distribución de la infección en las clases sociales I-II y IV-V según la profesión del cabeza de familia en la infancia.



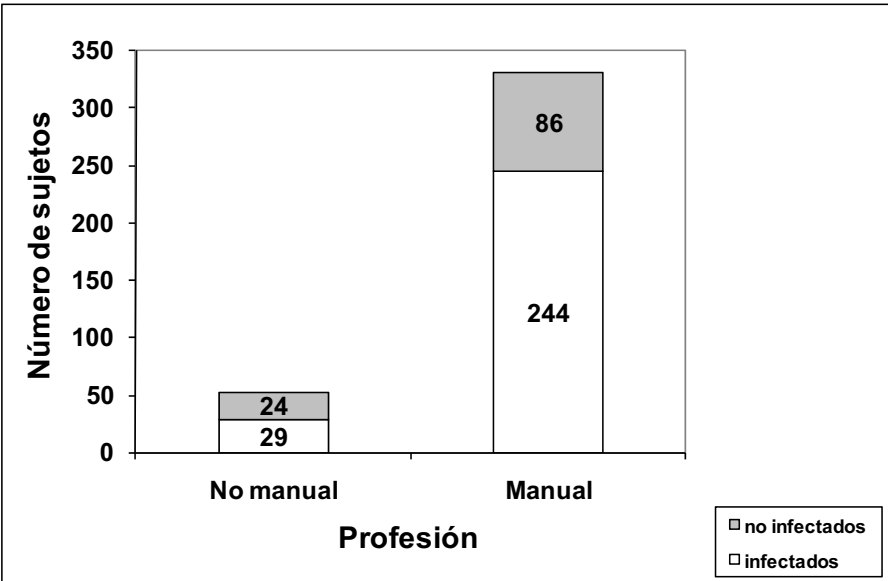
4.9. Profesión manual / no manual del cabeza de familia del participante en la infancia

Al comparar las prevalencias de los dos grandes grupos de profesión, profesión no manual y profesión manual, se obtiene de nuevo una superioridad en el grupo manual, con una prevalencia del 73,9%, siendo de 54,7% en el grupo no manual. La OR es de 1,41 (IC 95%: 0,94-2,21), mostrando una tendencia importante hacia una correlación positiva entre esta variable y la infección (representado en la Tabla XXV y en la Figura 21).

Tabla XXV. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Profesión	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No manual	53 (13,9)	29 (54,7)	1,00-----
Manual	330 (86,1)	244 (73,9)	1,41 (0,94-2,21)

Figura 21. Distribución de la infección según la profesión no manual / manual del cabeza de familia del participante en la infancia.



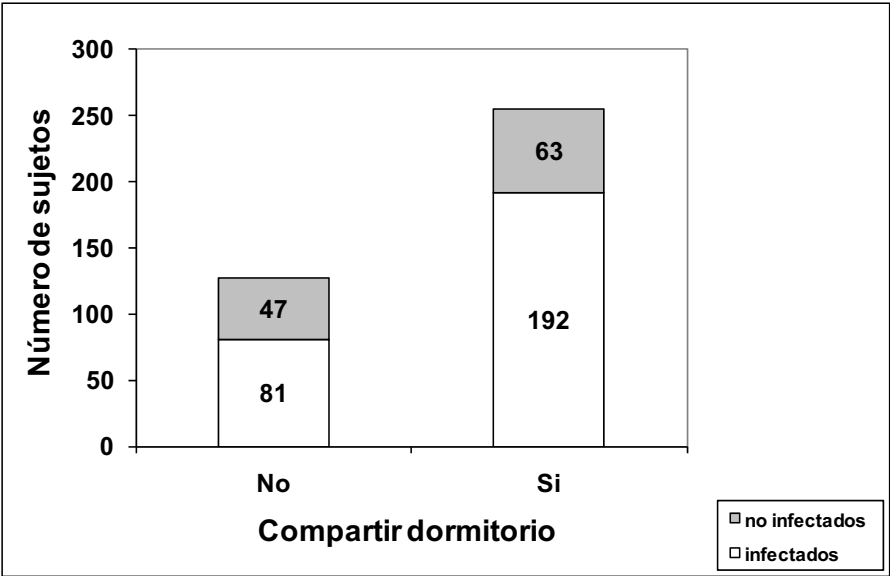
4.10. Dormitorio compartido en la infancia

En los individuos que han compartido el dormitorio en su infancia, se ha obtenido una prevalencia superior a la de los que no lo han compartido, 75,3% y 63,3% respectivamente, con una OR de 1,77 (IC 95%: 1,11-2,79). Ello implica la presencia de una relación directa entre esta variable y la infección (representado en la Tabla XXVI y en la Figura 22).

Tabla XXVI. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Dormitorio compartido	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	128 (33,4)	81 (63,3)	1,00-----
Si	255 (66,6)	192 (75,3)	1,77 (1,11-2,79)

Figura 22. Distribución de la infección por la compartición de dormitorio en la infancia.



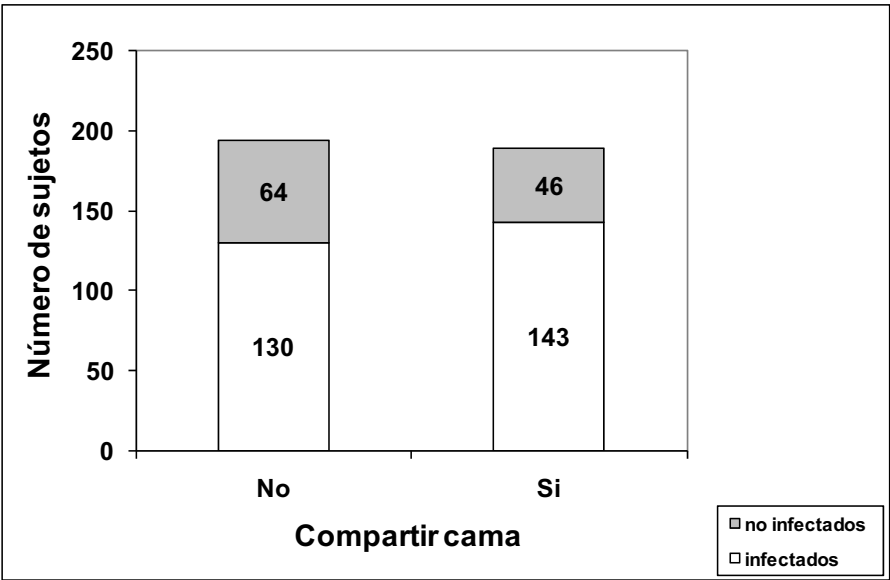
4.11. Cama compartida en la infancia

También se aprecia una mayor prevalencia en los que han compartido la cama en su infancia con respecto a los que no la han compartido, 75,7% y 67% respectivamente, con una OR de 1,53 (IC 95%: 0,97-2,39), lo que indica una tendencia importante hacia una asociación positiva entre la infección y esta variable (representado en la Tabla XXVII y la Figura 23).

Tabla XXVII. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Cama compartida	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	194 (50,7)	130 (67,0)	1,00-----
Si	189 (49,3)	143 (75,7)	1,53 (0,97-2,39)

Figura 23. Distribución de la infección por la compartición de cama en la infancia.



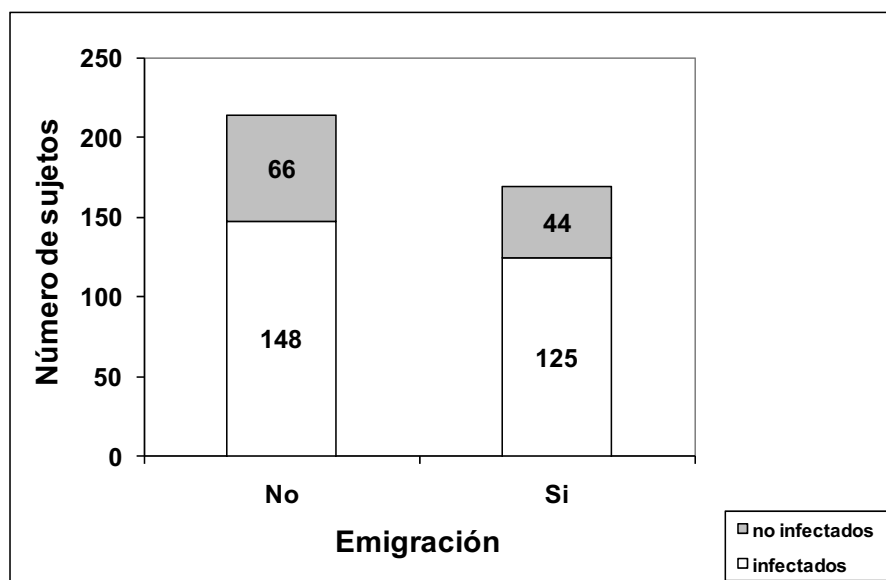
4.12. Emigración

Han sido emigrantes 169 individuos, cerca de la mitad de los encuestados, y algunos lo son todavía. Están infectados el 74% de los que han emigrado, y el 69,2% de los que no han emigrado, con una OR para esta variable de 1,27 (IC 95%: 0,80-1,98), lo que implica que no hay relación entre la infección y el antecedente de la emigración (representado en la Tabla XXVIII y la Figura 24).

Tabla XXVIII. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Emigración	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	214 (55,9)	148 (69,2)	1,00-----
Si	169 (44,1)	125 (74,0)	1,27 (0,80-1,98)

Figura 24. Distribución de la infección por la emigración.



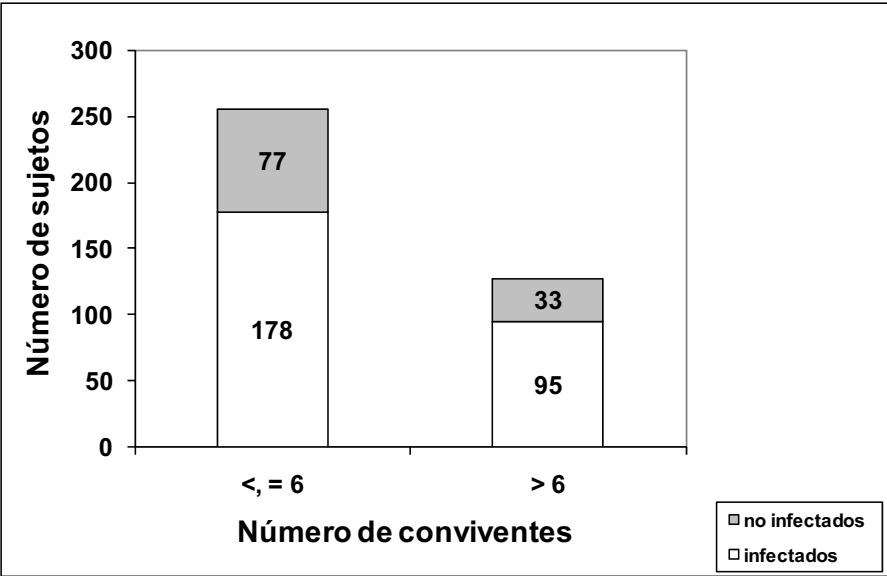
4.13. Número de conviventes en la infancia

En los 128 individuos que en su infancia han pertenecido a núcleos familiares de más de 6 personas, la prevalencia ha sido de 74,2%, algo superior al 69,8% de los 255 restantes, que como mucho han convivido con otras 5 personas. No se aprecia que el número de conviventes en la infancia aumente el riesgo de infección, alcanzándose una OR de 1,25 (IC 95%: 0,77-2,00) (representado en la Tabla XXIX y en la Figura 25).

Tabla XXIX. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Nº conviventes	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
< / = 6	255 (66,6)	178 (69,8)	1,00-----
> 6	128 (33,4)	95 (74,2)	1,25 (0,77-2,00)

Figura 25. Distribución de la infección por el número de conviventes en la infancia.



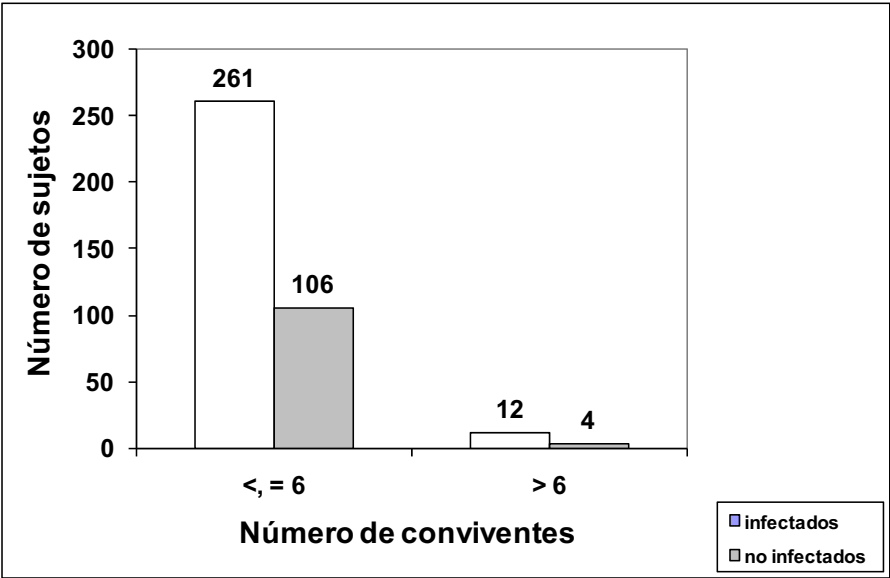
4.14. Número de conviventes en la vida adulta

Como adultos solamente 16 individuos pertenecen o han pertenecido a núcleos familiares de más de 6 integrantes, estando infectados el 75%, mientras que en la mayoría restante la infección afecta al 71,1%. Nuevamente se aprecia la falta de asociación entre la infección y el número de conviventes, en este caso en la vida adulta [OR = 1,22 (IC 95%: 0,38-3,86)] (representado en la Tabla XXX y en la Figura 26).

Tabla XXX. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Nº conviventes	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
< / = 6	367 (95,8)	261 (71,1)	1,00-----
> 6	16 (4,2)	12 (75,0)	1,22 (0,38-3,86)

Figura 26. Distribución de la infección por el número de conviventes en la vida adulta.



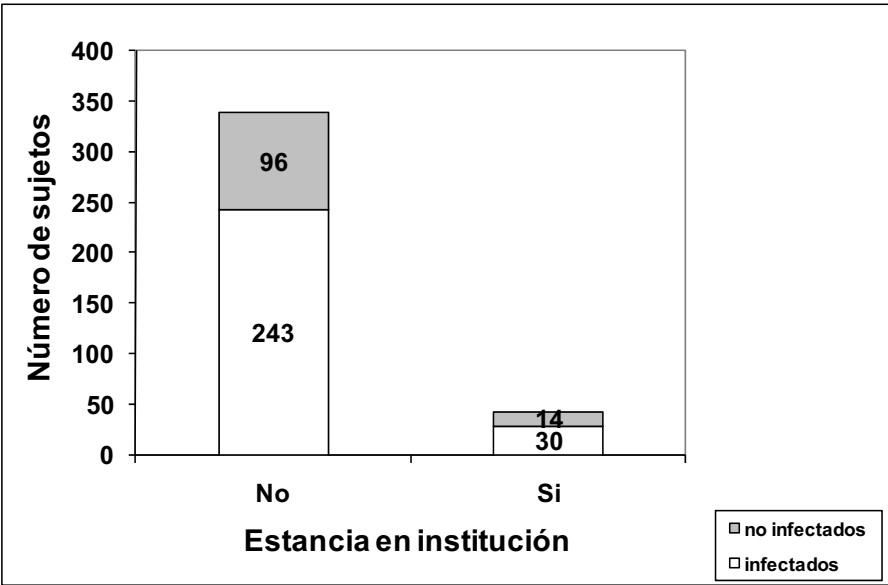
4.15. Estancia en Institución

Cuarenta y cuatro sujetos han residido o residen en instituciones, internados en colegios o en residencias de ancianos. En ellos se encuentra una prevalencia del 68,2%, ligeramente inferior que el 71,7% de los que no han permanecido en instituciones, obteniéndose una OR de 0,85 (IC 95%: 0,43-1,66), indicativo de falta de asociación con la infección (representado en la Tabla XXXI y la Figura 27).

Tabla XXXI. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Estancia en institución	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	339 (88,5)	243 (71,7)	1,00-----
Si	44 (11,5)	30 (68,2)	0,85 (0,43-1,66)

Figura 27. Distribución de la infección por la estancia en institución.



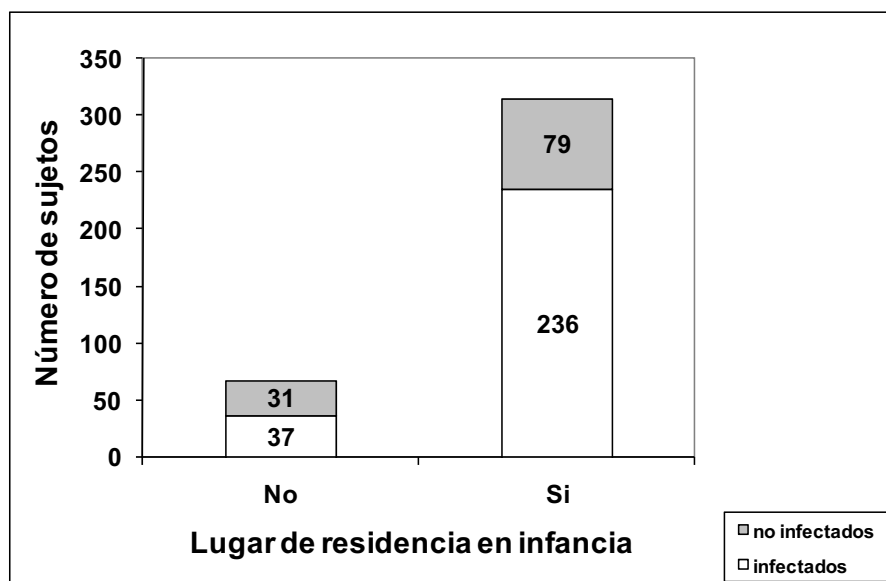
4.16. Lugar de nacimiento y residencia en la infancia

La mayoría de los individuos, 315, han nacido y se han criado en el medio rural, y en ellos la prevalencia es superior a la de los nacidos y criados en la ciudad, 74,9% y 54,4% respectivamente. Se ha obtenido una OR de 2,50 (IC 95%: 1,45-4,29), indicativo de asociación directa entre esta variable y la infección.(representado en la Tabla XXXII y la Figura 28).

Tabla XXXII. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Lugar de nacimiento	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
Urbano	68 (17,8)	37 (54,4)	1,00-----
Rural	315 (82,2)	236 (74,9)	2,50 (1,45-4,29)

Figura 28. Distribución de la infección por el lugar de nacimiento y residencia en la infancia.



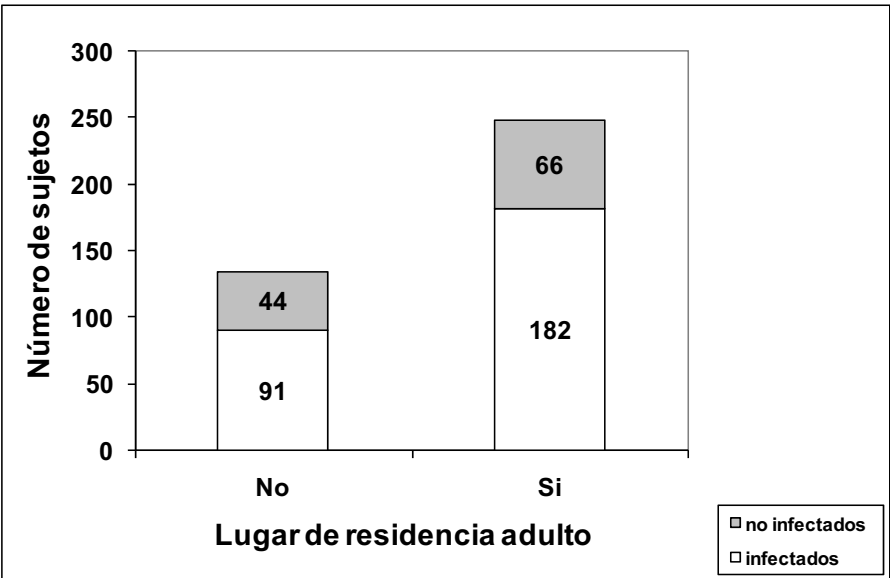
4.17. Lugar de residencia como adulto

La tasa de infección en los residentes en la ciudad, es ligeramente inferior a la de los residentes en el medio rural (incluyendo áreas semiurbanas), 67,4% y 73,4% respectivamente, con una OR de 1,33 (IC 95%: 0,84-2,10), indicando en este caso que no hay correlación entre el lugar de residencia y la infección (representado en la Tabla XXXIII y en la Figura 29).

Tabla XXXIII. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Lugar residencia	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
Urbano	135 (35,2)	91 (67,4)	1,00-----
Rural	248 (64,8)	182 (73,4)	1,33 (0,84-2,10)

Figura 29. Distribución de la infección por el lugar de residencia como adulto.



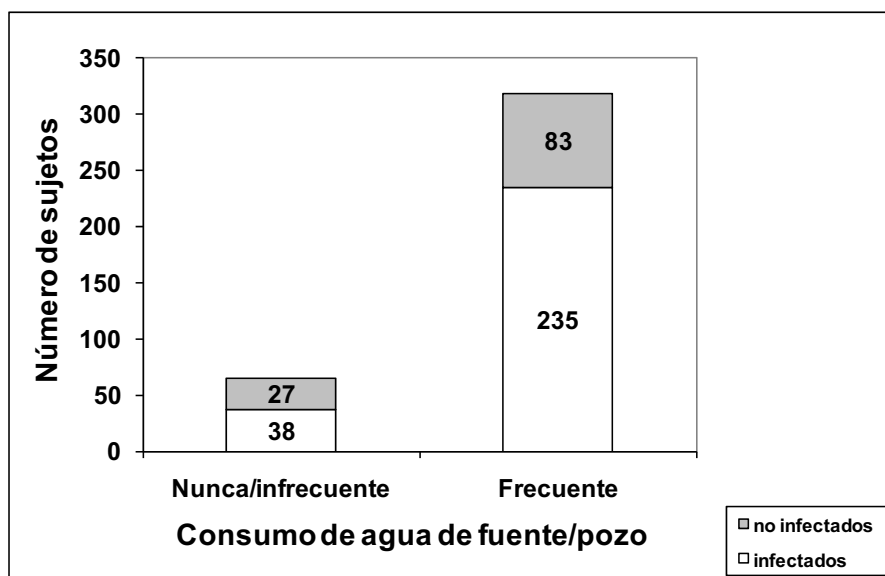
4.18. Tipo de agua de consumo

Solamente 65 sujetos han negado consumir o haber consumido con frecuencia agua procedente de fuentes o pozos; de ellos el 58,4% están infectados. Una amplia mayoría de los participantes, concretamente 318, han consumido con frecuencia o habitualmente este tipo de aguas, y están infectados el 73,8%. La OR ha sido de 0,50 (IC 95%: 0,28-0,86), que hablaría de un efecto protector de las aguas saneadas (representado en la Tabla XXXIV y en la Figura 30).

Tabla XXXIV. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Consumo de agua de fuente/pozo	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
Nunca/infrecuente	65 (16,9)	38 (58,4)	1,00-----
Frecuente	318 (83,1)	235 (73,8)	0,50 (0,28-0,86)

Figura 30. Distribución de la infección según el consumo de agua de fuente/pozo.



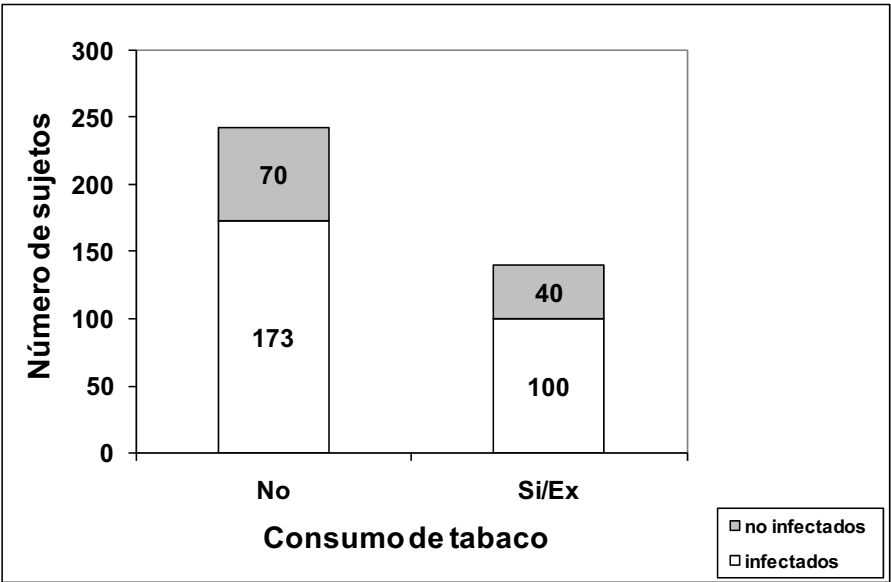
4.19. Consumo de tabaco

En los no fumadores la prevalencia ha sido del 71,2%, casi igual al 72,1% de fumadores y ex fumadores, con una OR de 1,01 (IC 95%: 0,63-1,60), indicando que el consumo de tabaco no ejerce influencia sobre la infección (representado en la Tabla XXXV y en la Figura 31).

Tabla XXXV. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Tabaco	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	243 (63,4)	173 (71,2)	1,00-----
Si/Ex	140 (36,6)	100 (72,1)	1,01 (0,63-1,60)

Figura 31. Distribución de la infección por el consumo de tabaco.



4.20. Consumo de alcohol

Con respecto al consumo de bebidas alcohólicas, en los no consumidores habituales la prevalencia ha sido de 68,9%, algo inferior al 71,7% hallada en los consumidores habituales, con una OR para esta diferencia de 1,33 (IC 95%: 0,84-2,10). Al dividir a los consumidores en grupos según la cantidad diaria ingerida, la menor prevalencia se aprecia en los consumidores de más de 40 gramos al día de etanol (61,3%), y la mayor en los que consumen entre 21 y 40 gramos (82,7%), siendo de 68,9% en los no consumidores y de 71,2% en los que consumen hasta 20 gramos. Tomando como referencia al grupo de los no consumidores, tampoco se aprecia asociación entre el consumo de bebidas alcohólicas y la infección (representado en las Tablas XXXVI y XXXVII y Figuras 32 y 33).

Tabla XXXVI. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Alcohol	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	225 (58,7)	155 (68,9)	1,00-----
Si	158 (41,3)	118 (71,7)	1,33 (0,84-2,10)

Tabla XXXVII. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Alcohol	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	255 (58,7)	155 (68,9)	1,00-----
<= 20 g	52 (13,6)	37 (71,2)	1,32 (0,80-2,13)
21-40 g	75 (19,6)	62 (82,7)	1,71 (0,93-2,24)
> 40 g	31 (8,1)	19 (61,3)	1,52 (0,76-2,12)

Figura 32. Distribución de la infección por el consumo de alcohol.

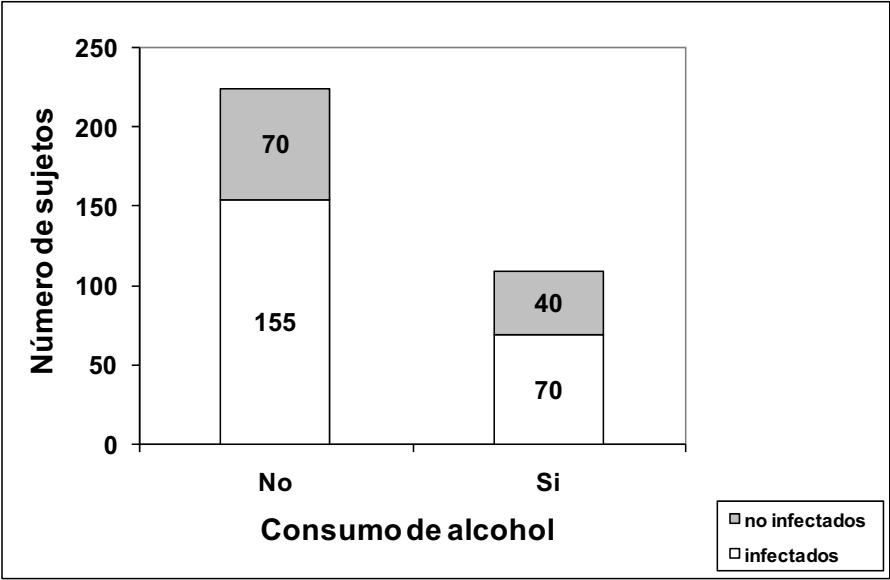
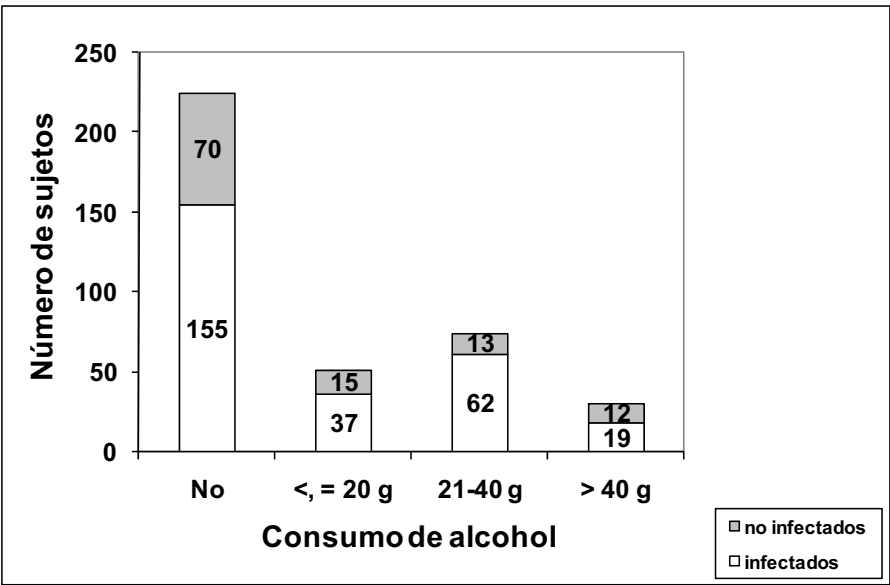


Figura 33. Distribución de la infección por el consumo de alcohol en gramos/ día.



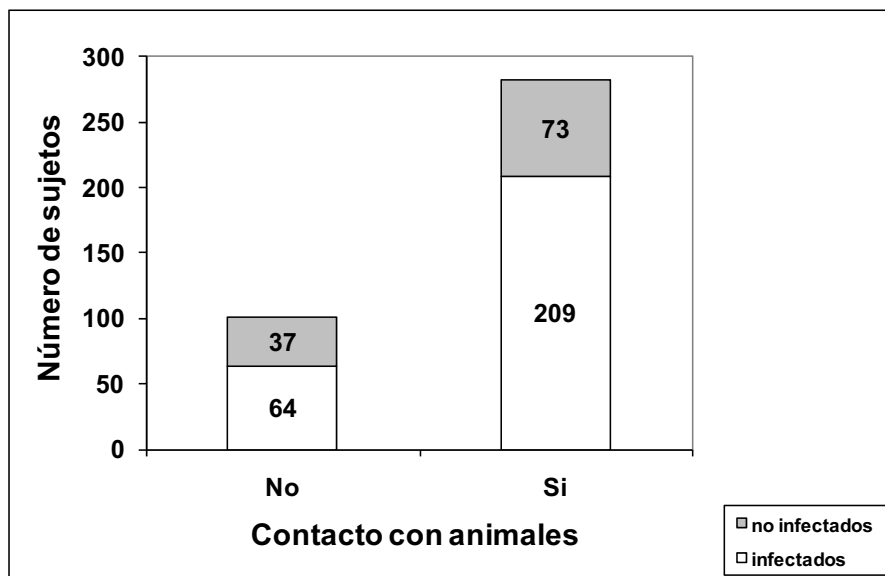
4.21. Contacto con animales domésticos

Se ha detectado la presencia de *H. pylori* en el 76,6% de los casos que han mantenido contacto frecuente con animales domésticos, al menos con perros y/o gatos, porcentaje superior al 63,4% detectado en aquéllos que no han experimentado tal contacto. Se ha obtenido una OR de 1,66 (IC 95%: 1,01-2,68), que indica la existencia de correlación directa entre la infección y el contacto frecuente con animales domésticos (representado en la Tabla XXXVIII y la Figura 34).

Tabla XXXVIII. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Contacto con animales	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	101 (26,4)	64 (63,4)	1,00-----
Si	282 (73,6)	209 (76,6)	1,66 (1,01-2,68)

Figura 34. Distribución de la infección por el contacto con animales.



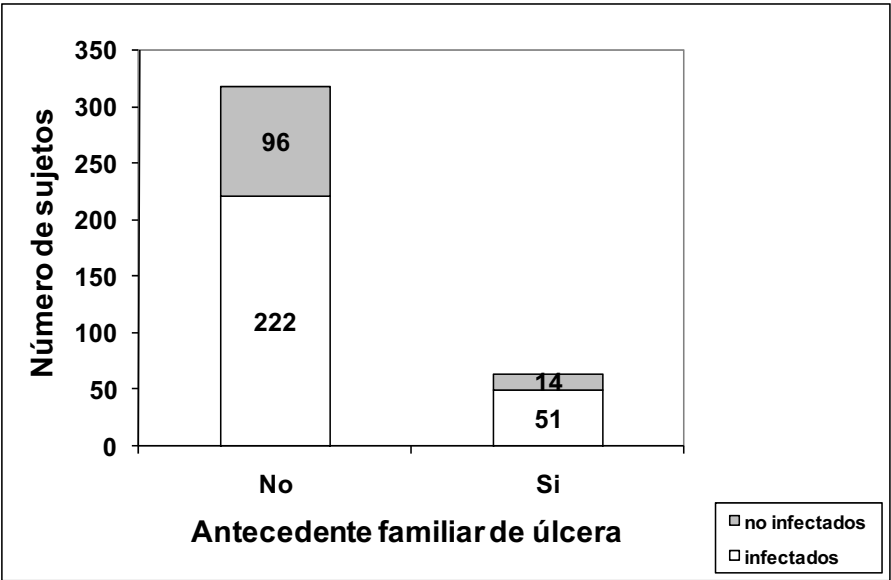
4.22. Antecedentes familiares de úlcera péptica

La infección está presente en 51 de los 65 sujetos en que existe al menos un familiar de primer grado diagnosticado de úlcera péptica, lo que equivale al 78,5%, una prevalencia superior al 69,8% hallado en los que carecen de este antecedente. La OR ha sido de 1,58 (0,83-2,98), lo que puede indicar una cierta tendencia pero no asociación entre este antecedente y la infección (representado en la Tabla XXXIX y la Figura 35).

Tabla XXXIX. (N: número de sujetos. OR: odds ratio. AF: antecedente familiar).

AF úlcera	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	318 (83,0)	222 (69,8)	1,00-----
Si	65 (17,0)	51 (78,5)	1,58 (0,83-2,98)

Figura 35. Distribución de la infección por el antecedente familiar de úlcera péptica.



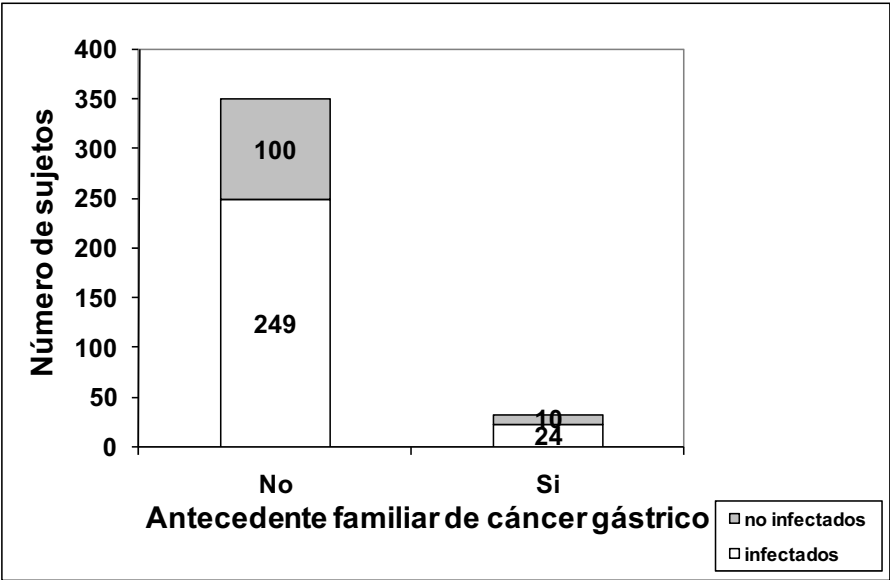
4.23. Antecedentes familiares de cáncer gástrico

Tampoco se aprecia que el antecedente de poseer un familiar de primer grado diagnosticado de cáncer gástrico influya sobre el estado de la infección. Ésta se ha diagnosticado en el 70,6% de los que tienen el antecedente, y en el 71,3% de los que carecen del mismo [OR = 0,96 (IC 95%: 0,44-2,08)] (representado en la Tabla XL y en la Figura 36.

Tabla XL. (N: número de sujetos. OR: odds ratio. AF: antecedente familiar).

AF cáncer gástrico	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	349 (91,1)	249 (71,3)	1,00-----
Si	34 (8,9)	24 (70,6)	0,96 (0,44-2,08)

Figura 36. Distribución de la infección por el antecedente familiar de cáncer gástrico.



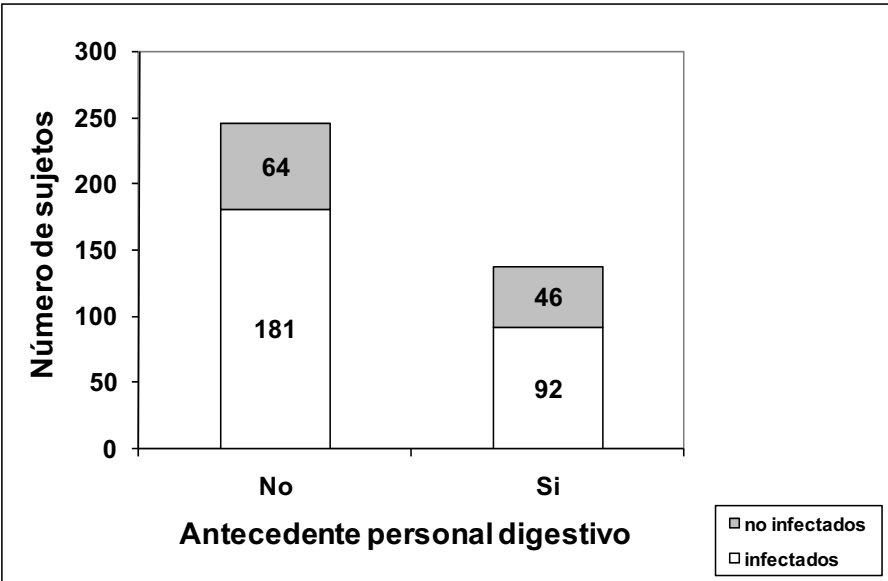
4.24. Antecedente personal de trastorno digestivo

Se ha detectado la infección en el 73,9% de los individuos que no presentan el antecedente personal de haber consultado en alguna ocasión por cualquier trastorno digestivo, un porcentaje algo superior al 66,7% hallado en los que sí poseen este antecedente. La OR ha sido de 0,71 (IC 95%: 0,44-1,11), lo que implica la falta de asociación entre este antecedente y la infección (representado en la Tabla XLI y en la Figura 37).

Tabla XLI. (N: número de sujetos. OR: odds ratio. AP: antecedente personal).

AP trastorno digestivo	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	245 (64,0)	181 (73,9)	1,00-----
Si	138 (36,0)	92 (66,7)	0,71 (0,44-1,11)

Figura 37. Distribución de la infección por el antecedente personal de trastorno digestivo.



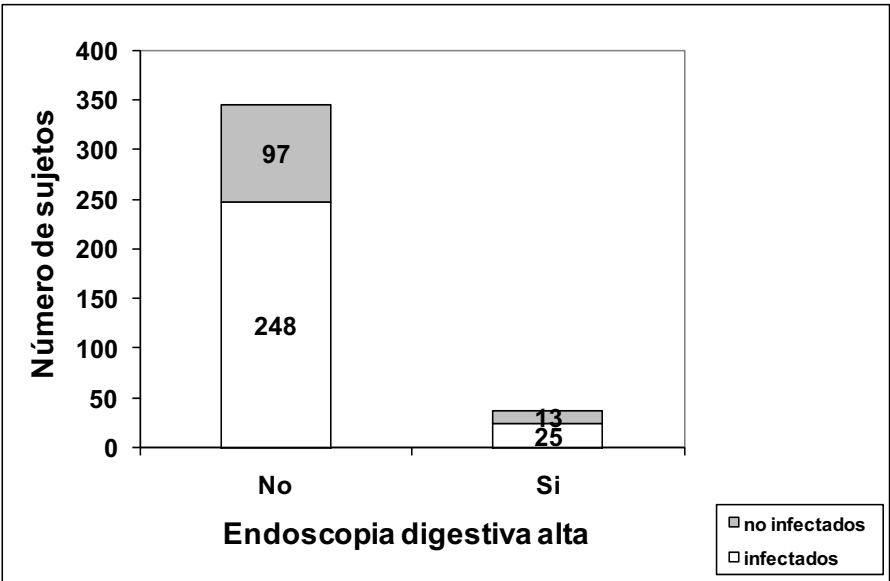
4.25. Endoscopia digestiva alta

Hay 38 sujetos a los que al menos una vez se les ha realizado una endoscopia del tracto digestivo superior, de los cuales están infectados el 65,8%, un porcentaje menor que el 71,9% de los que nunca se han sometido a esta exploración, obteniéndose una OR de 0,75 (IC 95%: 0,37-1,53), lo que significa que no existe relación entre esta exploración digestiva y la presencia de la infección (representado en la Tabla XLII y en la Figura 38).

Tabla XLII. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Endoscopia	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	345 (90,1)	248 (71,9)	1,00-----
Si	38 (9,9)	25 (65,8)	0,75 (0,37-1,53)

Figura 38. Distribución de la infección por el antecedente de endoscopia.



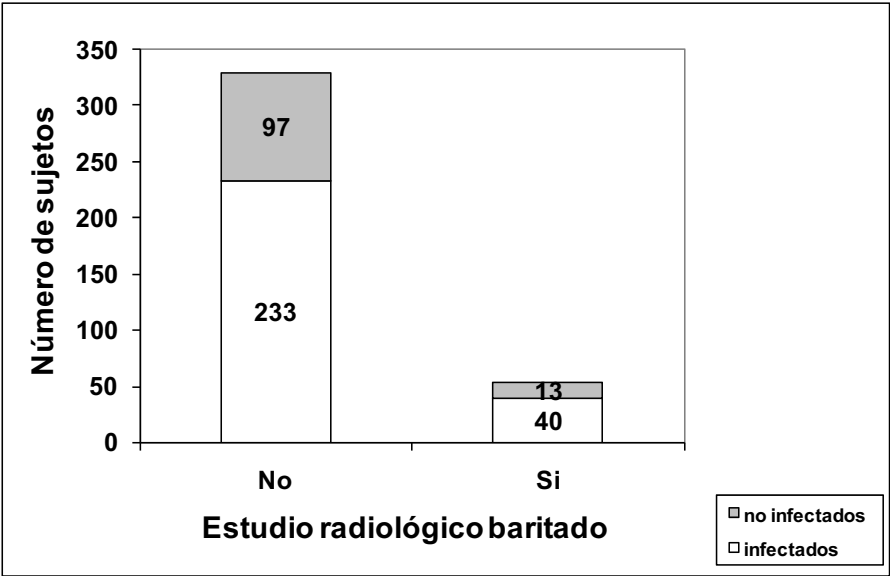
4.26. Estudio radiológico baritado esófagogastroduodenal

Se han sometido a un estudio radiológico baritado esófagogastroduodenal (EGD) 53 sujetos, estando infectados el 75,5%, mientras que en los que no la han realizado, la prevalencia ha sido del 70,6%, con una OR de 1,28 (IC 95%: 0,65-2,50), lo que también significa que esta prueba no guarda relación con la infección (representado en la Tabla XLIII y en la Figura 39).

Tabla XLIII. (N: número de sujetos. OR: odds ratio. EGD: estudio radiológico baritado esófagogastroduodenal).

EGD	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	330 (86,2)	233 (70,6)	1,00-----
Si	53 (13,8)	40 (75,5)	1,28 (0,65-2,50)

Figura 39. Distribución de la infección por el antecedente de estudio radiológico



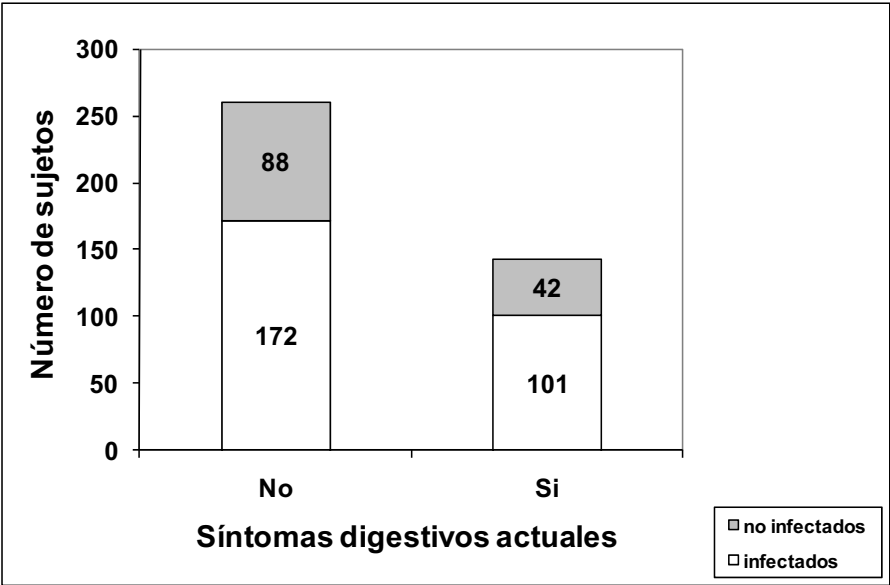
4.27. Síntomas actuales del tracto digestivo superior

La presencia de síntomas del tracto digestivo superior se ha detectado en 143 sujetos, el 37,3% de los encuestados, de los cuales están infectados el 70,6%. En los individuos totalmente asintomáticos, la infección afecta al 71,6%, un porcentaje prácticamente similar. Se ha obtenido una OR para esta variable de 0,98 (IC 95%: 0,77-1,22), lo que significa que no hay relación entre la infección y la presencia de los síntomas analizados (representado en la Tabla XLIV y en la Figura 40).

Tabla XLIV. (N: número de sujetos. OR: odds ratio).

Síntomas	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	240 (62,7)	172 (71,6)	1,00-----
Si	143 (37,3)	101 (70,6)	0,98 (0,77-1,22)

Figura 40. Distribución de la infección por la presencia de síntomas del tracto digestivo superior.



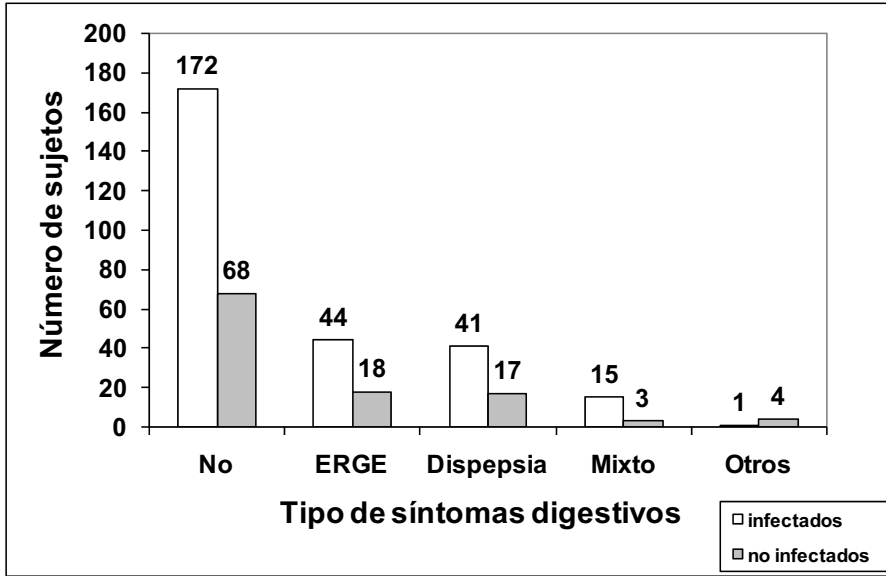
4.28. Tipo de síntomas actuales del tracto digestivo superior

Según el tipo de síntomas, la mayor prevalencia ha sido detectada en el grupo con el tipo mixto, con síntomas de ERGE y dispepsia, que a su vez es el menos numeroso, con 18 integrantes de los cuales 15 están infectados (83,3%). En el grupo con síntomas tipo ERGE la prevalencia ha sido del 70,9%, casi igual al 70,6% del grupo con síntomas tipo dispepsia. El resultado del grupo Otros, se desprecia para el análisis por su pequeño número de integrantes. Tomando como referencia al grupo de los asintomáticos, al compararlo con los grupos de síntomas tipo ERGE, dispepsia y mixto, se obtienen unas OR que no permiten establecer relación entre la infección y el tipo de síntomas presentados por los participantes (representado en la Tabla XLV y en la Figura 41).

Tabla XLV. (N: número de sujetos. OR: odds ratio. ERGE : enfermedad por reflujo gastroesofágico).

Síntomas	N (%)	Prevalencia: N (%)	OR (IC 95%)
No	240 (62,7)	172 (71,6)	1,00-----
ERGE	62 (16,2)	44 (70,9)	0,97 (0,52-1,78)
Dispepsia	58 (15,1)	41 (70,6)	0,88 (0,47-1,63)
Mixto	18 (4,7)	15 (83,3)	1,97 (0,55-7,04)
Otros	5 (1,3)	1 (20,0)	

Figura 41. Distribución de la infección por el tipo de síntomas del tracto digestivo superior.



5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Como se ha mencionado, para efectuar el análisis multivariante se han incluido como variables independientes los factores que en el análisis bivalente mostraron asociación con la infección, así como aquellos considerados potencialmente confusores (Tabla XLVI). Para la modelación se ha utilizado la estrategia backward.

Tabla XLVI. Variables incluidas para efectuar el análisis multivariante

Sexo
Edad
Lugar de nacimiento
Lugar de residencia
Nivel de estudios
Clase social según la profesión
Profesión manual/no manual
Clase social según la profesión del cabeza de familia
Profesión cabeza familia actual manual/no manual
Clase social según la profesión del cabeza de familia en la infancia
Profesión cabeza familia infancia manual/no manual
Número convivientes infancia
Número convivientes actual
Dormitorio compartido infancia
Cama compartida infancia
Emigración
Contacto con animales
Consumo agua fuente/pozo
Consumo de alcohol
Antecedente familiar úlcera

Se ha obtenido como resultado, que solamente la edad es un factor de riesgo asociado de forma independiente a la infección por *H. pylori*, con una OR de 2,30 (IC 95%: 1,36-3,87). El lugar de nacimiento muestra una gran tendencia hacia una correlación directa con la infección, con una OR de 1,71 (IC 95%: 0,94-3,10). Con la estrategia realizada, no se ha demostrado que alguna del resto de las variables analizadas actúe como factor de riesgo independiente vinculado a la infección.

6. ANÁLISIS DE INDIVIDUOS NO PARTICIPANTES

Han habido 220 sujetos que se han negado a participar en el estudio. Entre ellos y los 383 participantes no existen diferencias significativas en cuanto al sexo y la edad. Se ha elegido al azar una muestra del 20% de estos individuos que se han negado a participar, y se les ha entrevistado usando el mismo cuestionario que ha sido utilizado con los participantes. Esta muestra está integrada por 44 individuos, presentando en general unas características similares a las encontradas en los respondedores, con algunas diferencias que se mencionan seguidamente: se ha detectado la menor presencia de síntomas digestivos, referida por 9 sujetos, el 20,4%, siendo del 37,3% en los respondedores ($p < 0,05$). También es significativamente inferior el porcentaje de individuos con el antecedente familiar de cáncer gástrico, con 2 casos (4,5%), siendo de 8,9% en los respondedores ($p < 0,05$). Finalmente, hay un 20,4% de individuos con el antecedente de la emigración, significativamente inferior al 44,1% de los respondedores ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

El presente estudio epidemiológico es el primero de sus características llevado a cabo en la Comunidad Autónoma de Galicia. Lo más destacable del mismo es que la muestra de base poblacional se ha obtenido de la población general adulta de toda una provincia, Ourense, y que la prueba diagnóstica elegida ha sido la prueba del aliento con urea marcada con carbono 13, con validación local. La provincia de Ourense está situada en el noroeste de España y cuenta con unos 350.000 habitantes censados.

De entre los estudios epidemiológicos sobre *H. pylori* efectuados previamente en España, solamente tres habían sido de ámbito provincial, pero en ninguno de ellos la muestra se había obtenido de la población general. Cilla y cols. (1997) analizaron aspectos epidemiológicos de la infección en Guipúzcoa, incluyendo a pacientes previamente hospitalizados. Rodrigo y cols. (1997) lo hicieron en Asturias, utilizando familiares de pacientes con hepatitis crónica por virus C, pacientes atendidos en consultas y sujetos hospitalizados. Finalmente González y cols. (2003), en Cuenca, han empleado donantes de sangre. Se han publicado 4 estudios españoles con obtención de la muestra poblacional de la población general. El de Castellot y cols. (2001) se ha llevado a cabo en Canarias, el de Carballo y cols. (1995) en la ciudad de Guadalajara, el de Caballero y cols. (2000) en la población de Motril (Granada) y el de Rafols y cols. (2000) en un área sanitaria de la ciudad de Girona. El resto han sido efectuados con muestras poblacionales obtenidas de sujetos atendidos en consultas, sujetos hospitalizados, donantes de sangre y voluntarios (Reina, 1989; Navarro, 1992; Martín de Argila, 1996a; Navarro, 1999; Baena, 2002). Solamente Rafols y cols. (2000) han utilizado como prueba de diagnóstico la prueba aliento con urea marcada con ^{13}C . El resto han empleado la serología, mediante la técnica de ELISA, a excepción de Reina y cols. (1989) que han usado la inmunofluorescencia indirecta, y Rodrigo y cols. (1997), que han determinado la presencia de anticuerpos anti-*H. pylori* mediante una técnica de aglutinación por látex. Navarro y cols. (1992) además de la prueba de ELISA han usado también la de látex, con el fin de comparar su utilidad en la detección de los anticuerpos.

Respecto a los trabajos efectuados en otros países de Europa, destaca el de Gasbarrini y cols. (1995), que ha sido realizado en la población general adulta de la República de San Marino, con una amplia muestra poblacional, 2904 individuos, para un censo de 17.000 habitantes. También han obtenido las muestras de la población general Murray y cols. (1997) en Irlanda del Norte, Bazzoli y cols. (2001) en Italia y Bures y cols. (2006) en Chequia. Los dos primeros se han llevado a cabo mediante serología, mientras que los dos últimos se han realizado con la prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C . De países no europeos, también con muestras procedentes de la población general, pueden mencionarse las publicaciones de Holcombe y cols. (1992) en Nigeria, Lin y cols. (1993) en Taiwan y Peach y cols. (1997) en Australia, con empleo de la serología como método de diagnóstico. Se han publicado más estudios epidemiológicos, casi todos con empleo de la serología, con inclusión de individuos procedentes de consultas, hospitalizados, donantes de sangre y voluntarios (Mégraud, 1989; Graham, 1991a; Glupczynski, 1992; Mitchell, 1992; Breuer, 1996; Matsyak-Budnik, 1996; Lizza, 1997).

Son por tanto muy pocos los estudios epidemiológicos realizados a nivel mundial sobre la infección por *H. pylori*, en los que la muestra poblacional ha sido extraída de la población general. Lo más frecuente es la utilización de donantes de

sangre, voluntarios o individuos que han estado hospitalizados o son atendidos en consultas médicas. La principal ventaja de este tipo de captación es que el reclutamiento de la muestra puede hacerse en poco tiempo, pues a los individuos se les propone la participación cuando acuden en busca de atención médica o a efectuar una donación de sangre. Generalmente esta participación es elevada, ya que los donantes de sangre son probablemente más proclives a prestar su colaboración que los sujetos de la población general, y los sujetos de consultas u hospitalizados son más fácilmente convencibles por su médico habitual. Así por ejemplo, Baena y cols. (2002), que han incluido a sujetos atendidos en consultas de Atención Primaria, mencionan que ningún paciente se ha opuesto a la práctica de la serología. Por el contrario, la desventaja principal del reclutamiento efectuado de esta manera es la posibilidad de introducir un sesgo de selección, puesto que los donantes, los atendidos en consultas, hospitalizados y voluntarios no constituyen grupos representativos de la población general, de forma que los resultados obtenidos no se pueden hacer extensibles a la misma (Graham, 1991b; Gasbarrini, 1995; Murray, 1997; Baena, 2002). La ventaja principal del análisis de una muestra extraída al azar de la población general es que los resultados obtenidos se ajustan a la realidad, siempre y cuando la metodología empleada haya sido la correcta. Por el contrario, la principal desventaja de la obtención de la muestra de la población general es la posibilidad de que se produzca una baja participación, en cuyo caso los resultados alcanzados tendrían una validez dudosa. Lo ideal sería conseguir una participación del 100%, un objetivo prácticamente inalcanzable, no obstante, si se obtiene un porcentaje de participación medio-alto, y el análisis de las características del grupo de no participantes muestra que no presenta diferencias significativas con el de participantes, los resultados obtenidos han de ser valorados positivamente.

En el presente estudio la muestra no se ha podido extraer directamente del censo, protegido por la Ley de Protección de Datos. Se ha extraído de un listado publicado en el Boletín Oficial de la provincia de Ourense, que incluye los datos de 3000 individuos adultos de edad igual o superior a 18 años. Este listado ha sido confeccionado a partir de los datos del censo mediante muestreo aleatorio simple, de modo que la muestra procede del censo de población de la provincia de Ourense. Ha sido necesario tratar de localizar a 1003 individuos para evaluar a los 383 necesarios. A los seleccionados se les ha enviado, o entregado en su domicilio, una carta en la que se les explica la naturaleza del proyecto y se les invita a participar en el mismo. Unos días después de su recepción, se han tratado de localizar por vía telefónica o en persona, para aclarar las dudas que pudiesen surgir y conocer su negativa o aceptación a participar. En caso afirmativo, se ha concertado una cita en los días posteriores para realizar en el Hospital o en el Centro de Salud correspondiente a cada participante, una entrevista médica y una prueba de diagnóstico de infección por *H. pylori*. Todas las muestras obtenidas han sido analizadas, sin producirse extravíos ni problemas técnicos que lo hayan impedido. Hay que destacar entre las distintas dificultades encontradas, una inadecuada o insuficiente señalización tanto del medio rural como urbano, que junto con otras han impedido localizar a 159 sujetos (15,85%), y la emigración e inmigración oculta, pues se ha constatado que al menos 109 individuos (10,86%) no residen habitualmente en la provincia, aunque están censados en ella. La mayoría de éstos sujetos residen en países de Centroamérica y Suramérica. Se han negado a participar 220 individuos (21,93%) y 52 (5,18%) no han podido participar por impedírselo motivos laborales. Si se considera a los que han participado y a los que se han negado, la participación ha sido del 63,51%; si se tuviesen en cuenta a los 52 no participantes por motivos laborales, sería del

58,47%. Este porcentaje, cercano al 60%, puede considerarse aceptable para la consecución de los objetivos marcados, estimar la prevalencia de la infección por *H. pylori* en la provincia de Ourense y analizar diversos factores de riesgo relacionados con la misma.

Gasbarrini y cols. (1995) consiguieron una participación del 77%, Murray y cols. (1997) del 58,4% y Rafols y cols. (2000) del 76%. Más elevada ha sido la alcanzada por Bazzoli y cols. (2001) y Bures y cols. (2006), del 83,7% y 84,9% respectivamente. Hay que considerar que probablemente la participación ha sido importante puesto que casi todos estos trabajos se han efectuado en áreas geográficas concretas y con poblaciones no muy grandes, con más facilidad para localizar a los individuos y con más estrecha relación entre los seleccionados y los médicos investigadores. Gasbarrini y cols. (1995) han analizado la población adulta de un pequeño país, la República de San Marino, que cuenta con 17.000 habitantes. Para lograr una mayor participación, seis meses antes del inicio, se ha informado a la población utilizando los medios de comunicación. Murray y cols. (1997) mencionan que han logrado una participación del 58,4%, similar a la del presente trabajo, aunque esta cifra no es la real. Este porcentaje se corresponde al de los 5230 individuos reclutados, pero obtuvieron suero para la detección de anticuerpos anti-*H. pylori* en el 90,7% de los mismos, de tal forma que verdaderamente la participación alcanzada ha sido del 52,9%. En el caso de Rafols y cols. (2000), se han dirigido a la población asignada a un Centro de Atención Primaria de Girona, constituida por unas 20.000 personas. Bazzoli y cols. (2001) han analizado la prevalencia de la infección en las poblaciones de Loiano y Monghidoro, situadas en el norte de Italia próximas a Bolonia. La participación del 83,7% no puede considerarse como verdadera, puesto que si bien han reclutado a 1533 individuos de los 1829 seleccionados, estos últimos son los que habían aceptado participar en el año 1985 en un análisis de prevalencia de coledlitiasis, habiendo propuesto la participación a 2636 sujetos, de tal forma que la participación real sería del 58,1% (Attili, 1995). Merece ser destacado el estudio de Bures y cols. (2006), que ha sido efectuado en Chequia con una muestra extraída de la población de todo el país. En este caso la alta participación muy posiblemente obedece a la implicación de médicos de Atención Primaria, con el reclutamiento de los participantes de 19 áreas geográficas. A diferencia de los anteriores, de baja puede considerarse la participación obtenida en Australia por Peach y cols. (1997), pues ha sido del 43,3%. Con respecto a los 4 estudios efectuados en nuestro país con individuos procedentes de la población general, en algunos como los de Carballo y cols. (1995) y Castellot y cols. (2001), llevados a cabo en la ciudad de Guadalajara y en Canarias respectivamente, no se menciona el porcentaje de participación. Al haberse publicado como resúmenes de comunicaciones a un congreso, la información aportada es escasa. Carballo y cols. (1995) mencionan que se han incluido 297 sujetos de entre 20 y 79 años, procedentes de los 43.730 censados en la ciudad. Castellot y cols. (2001) han evaluado a 657 sujetos de 5 a 77 años, sin mencionar el número de habitantes censados de los que se ha extraído la muestra. En el caso de Caballero y cols. (2000), el análisis se ha efectuado en Motril (Granada), con 32.164 adultos censados. De los 300 seleccionados, han recogido datos de 264, sin embargo, obtuvieron suero para la detección de anticuerpos anti-*H. pylori* en 158 casos, el 52,6%. Puesto que su objetivo principal ha sido determinar la prevalencia de la dispepsia, no se han investigado factores de riesgo relacionados con la infección, evaluándose únicamente su posible participación en la dispepsia. En cuanto a los casos considerados como pérdidas, solamente han sido analizados por Rafols y cols. (2000).

Han evaluado 122 casos, en 99 de los cuales pudieron constatar las causas. Se negaron a participar 33 individuos, 11 alegaron falta de interés, 11 consideraron que la prueba no era inocua, 35 alegaron falta de tiempo, en 2 casos se ha considerado la prueba contraindicada y en 7 se ha atribuido a otras causas. Además, en 3 casos la muestra de aliento se extravió o no pudo ser analizada por problemas técnicos.

Con respecto a los criterios de exclusión utilizados, en la mayoría de los trabajos no se mencionan (Carballo, 1995; Gasbarrini, 1995; Cilla, 1997; Murray, 1997; Navarro, 1999; Castellot, 2001; Caballero, 2002; González, 2003) o bien se especifica que inicialmente no se han utilizado (Bures, 2006). En el presente estudio se han considerado los siguientes: a) los sujetos con incapacidad psíquica para contestar al cuestionario y realizar la prueba diagnóstica; b) los sujetos con incapacidad física que imposibilitase acudir a un Centro de Salud o al Hospital; c) los individuos con gastrectomía total o subtotal; d) los individuos con consumo continuado de fármacos inhibidores de la secreción ácida, siempre que no fuese posible su suspensión temporal durante cuatro semanas. Además, en caso de que algún sujeto estuviese a tratamiento con antibióticos, se ha esperado a que transcurriesen 4 semanas para efectuar la prueba diagnóstica. Baena y cols. (2002) han excluido a pacientes con diabetes y con hipercolesterolemia, en el primer caso por una mayor proporción de infección por *H. pylori* y en el segundo porque la infección puede modificar el perfil lipídico. También han excluido a los que toman omeprazol y antibióticos de forma continuada, criterio que también se ha seguido por Rafols y cols. (2000), quienes además no han permitido participar a individuos con déficit cognitivo severo. Bazzoli y cols. (2001) han excluido a los que habían recibido en el mes previo terapia con antibióticos, antagonistas de histamina tipo anti- H_2 , IBP y compuestos con bismuto. En algunos casos, no se han incluido a los sujetos con historia ulcerosa o síntomas digestivos (Reina, 1989; Navarro, 1992; Martín de Argila, 1996a; Rodrigo, 1997). Adicionalmente, Martín de Argila y cols. (1996a) han excluido a sujetos transfundidos. Respecto a estos diferentes criterios, puede considerarse que excluir a individuos con diabetes, dislipemia o historia de patología digestiva, impide evaluar correctamente a la población general, de la que indudablemente forman parte, y contribuye a infraestimar la prevalencia de la infección. En cuanto a los individuos sometidos a tratamiento reciente con antibióticos o antisecretores gástricos, se podría haber esperado 4 semanas tras su suspensión para hacer la prueba de aliento.

En el presente estudio, una muestra de los que se han negado a participar ha sido entrevistada, y en general, puede decirse que las características del grupo de participantes son similares a las de los no respondedores. Comparando ambos grupos, se han apreciado diferencias significativas en la presencia de síntomas digestivos, en el antecedente familiar de cáncer gástrico y en el antecedente de la emigración, con menor prevalencia en los no respondedores. Esta diferencia en la presencia de síntomas puede explicarse en parte porque los participantes se han entrevistado directamente persona a persona, mientras que los no respondedores se han entrevistado por vía telefónica mayoritariamente. El contacto directo probablemente facilite una mejor explicación de los síntomas buscados por parte del entrevistador, y permita al entrevistado recordar con más detalle su presencia en aquellos casos en que su frecuencia de aparición sea baja. Las diferencias en la prevalencia de las otras dos variables, el antecedente familiar de cáncer gástrico y el antecedente de la emigración se pueden atribuir al azar. Puede considerarse que la muestra es representativa de la población general adulta de la

provincia de Ourense, y hacerse extensible a ésta los resultados obtenidos. Son pocos los que también han efectuado un análisis de no respondedores, como Gasbarrini y cols. (1995), entrevistando a un 10% de los mismos por vía telefónica. En ellos han encontrado igualmente una menor prevalencia de antecedentes de dispepsia y de úlcera péptica, sin diferencias significativas para el resto de variables con respecto al grupo de respondedores. Murray y cols. (1997) no han efectuado un análisis de los 3719 no respondedores, sino del 9,7% de los individuos cuyo suero no fue obtenido, comparando únicamente edad, sexo y clase social, sin encontrar diferencias. Por su parte, Rafols y cols. (2000) han comparado la edad, sexo y presencia de enfermedad gastroduodenal entre el grupo de participantes y el de no participantes, hallando también una significativa menor prevalencia de enfermedad gastroduodenal en los no participantes (9,8%) respecto a los participantes (29,9%), sin diferencias en las otras dos variables.

Para el diagnóstico de la infección, la mayoría de los autores han empleado la serología, principalmente la técnica de ELISA. Es una técnica cuyas principales ventajas son su bajo coste y complejidad, presentando como inconvenientes que la sensibilidad y especificidad varían en función de diferentes factores como el punto de corte empleado, los antígenos del preparado, las diluciones del suero empleado y el método considerado de referencia. Es por tanto una prueba que precisa de su validación local, lo que generalmente no se ha hecho, y que por otra parte tiene la desventaja de que un resultado positivo, puede indicar infección activa o pasada (Carpintero, 1995; Gisbert, 2000; Pajares, 2002). La validación local es un aspecto de suma importancia, pues algunos han mostrado que en ancianos se produce un descenso de la sensibilidad y especificidad, mientras que otros han encontrado lo contrario (Pozuelo, 1993; Malfertheiner, 2000), de forma que podrían necesitarse diferentes puntos de corte según la edad para obtener una mayor eficacia de la prueba. En niños de corta edad también se ha evidenciado una menor sensibilidad de la técnica (Go, 2002). Además, se ha comprobado como preparados comerciales de eficacia demostrada en sujetos de países occidentales, pierden estas características al emplearse en sujetos asiáticos (Bodhidatta, 1993; Leung, 1998a). En España solamente Navarro y cols. (1992) y Baena y cols. (2002), han utilizado la serología con validación previa en su área geográfica. En Irlanda del Norte, Murray y cols. (1997) efectuaron una validación local comparando su método serológico con el cultivo y la PCR. Obtuvieron unos excelentes resultados, con una sensibilidad del 94,7% y una especificidad del 94,4%. Con los datos de estudios comparativos puede estimarse que la sensibilidad media de esta técnica es del 85% y la especificidad media del 79% (Pajares, 2002). No obstante, ha de mencionarse que para algunos preparados comercializados se han obtenido sensibilidades y especificidades muy bajas, en torno al 50% o incluso inferiores (Carpintero, 1994; Parra, 1998).

Pueden citarse distintos ejemplos de esta falta de fiabilidad de la serología. Gasbarrini y cols. (1995) han empleado dos técnicas serológicas. Todas las muestras se han analizado con una técnica de ELISA y los resultados positivos se han confirmado con una técnica de inmunoblot. De esta forma, han eliminado el 9,8% de las muestras inicialmente positivas, lo que significa que de no haber efectuado esta comprobación, la prevalencia observada hubiese sido casi un 10% más alta, de un 61%, en vez del 51% comunicado. Navarro y cols. (1992) han utilizado dos técnicas serológicas. Con la técnica de ELISA han obtenido una sensibilidad y especificidad del 100% y 73% respectivamente, mientras que con la aglutinación de partículas de látex la sensibilidad ha sido muy inferior, del 46%, y la especificidad del 82%. Con esta misma técnica de

láterx Rodrigo y cols. (1997) han obtenido en Asturias una prevalencia del 49,2%, sin validación local previa. Teniendo en cuenta la baja sensibilidad de esta técnica según apreciaron Navarro y cols. (1992), cabe preguntarse si la prevalencia comunicada no habrá sido infraestimada.

El método elegido en el presente estudio para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* ha sido la prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C , utilizándose para la medición del CO_2 marcado un espectrómetro de masas. Es una excelente prueba para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, muy bien tolerada y aceptada, que permite identificar a los individuos con infección activa y a los no infectados. Las muestras obtenidas pueden conservarse hasta su procesamiento sin requerir de condiciones especiales, lo que constituye una gran ventaja (Savarino, 1999; Gisbert, 2000; Bazzoli, 2001; Pajares, 2002). Tras su descripción por Graham y cols. (1987), se han realizado varios cambios en su metodología, siguiéndose en la actualidad el protocolo propuesto por Logan y cols. (1991), que utiliza una dosis de 100 mg de urea marcada con ^{13}C , y en el que se efectúan dos determinaciones, una basal y otra a los 30 minutos de la ingestión de la urea. En cambio, ya no se emplea la comida de prueba rica en calorías, al haberse sustituido por una solución de ácido cítrico tras demostrarse su idéntica eficacia (Domínguez-Muñoz, 1997). Logan y cols. (1991) propusieron como punto de corte en sujetos que no habían recibido terapia de erradicación 5 unidades delta, de manera que se consideran infectados aquellos con diferencia entre los valores delta basal y postingesta de la urea marcada igual o superior a 5.

Se ha empleado el preparado comercializado con el nombre de TAU-KIT (Isomed, España), que presenta 100 mg de urea marcada con ^{13}C como una pastilla. Según la ficha técnica del producto, posee una sensibilidad y especificidad para la detección del *H. pylori* de 94,3% (IC 95%: 87%-98%) y 94,5% (IC 95%: 93%-98%) respectivamente si se emplea una diferencia de valores delta de 4 unidades. Para una diferencia de 5 unidades, la sensibilidad es de 94,3% (IC 95%: 87%-98%) y la especificidad de 96,3% (IC 95%: 93%-98%). Aún así, se ha llevado a cabo una validación local de la técnica para lograr la máxima precisión diagnóstica. Para ello se ha efectuado la prueba de aliento a 50 sujetos que previamente se habían sometido a una endoscopia digestiva alta, con toma de muestras para estudio histológico y para la realización de una prueba rápida de ureasa. Se han estudiado 25 individuos considerados como infectados por presentar positividad en ambas pruebas, y 25 considerados como no infectados por presentar negatividad en las mismas. El rendimiento global de la prueba ha sido calculado utilizando el área bajo la curva ROC, obteniéndose que el punto de corte de 5,37 unidades delta era el de mayor exactitud diagnóstica, con una sensibilidad del 96% (IC 95%: 80,5%-99,3%) y una especificidad del 100% (IC 95%: 86,7%-100%). Para un punto de corte de 5 unidades delta la sensibilidad y especificidad serían ambas del 96%. Por tanto, el punto de corte utilizado para diferenciar a los infectados de los no infectados ha sido de 5,37 unidades delta.

En España se ha efectuado una validación multicéntrica del TAU-KIT, tanto en sujetos no tratados como en sujetos que habían recibido terapia de erradicación. Para los primeros el punto de corte óptimo se ha situado en 5 unidades, mientras que para los segundos en 4,6 (Gisbert, 2003a). En el presente estudio la validación no se ha llevado a cabo en los sujetos tratados previamente. Sin embargo, de los 9 individuos incluidos que habían sido tratados anteriormente, en los 8 en que se ha considerado la infección

ausente al haberse observado en todos un valor delta inferior a 5,37, también ha sido inferior a 4,6. Por tanto, puede considerarse que el método diagnóstico es óptimo incluso para el pequeño grupo de individuos erradicados previamente a pesar de que en la validación local se hayan incluido únicamente sujetos no tratados.

De no haberse realizado la validación local y haber empleado como punto de corte 5 unidades delta, como han propuesto Logan y cols. (1991) o han obtenido Gisbert y cols. (1993a), los resultados no serían significativamente distintos a los logrados. Este punto de corte en 5 unidades es el que han empleado Bazzoli y cols. (2001), quienes no efectuaron su validación local. Tampoco la efectuaron Bures y cols. (2006), en este caso con un punto de corte de 3,5 unidades.

El primer objetivo ha sido estimar la prevalencia de la infección por *H. pylori* en la población adulta de la provincia de Ourense, resultando que el 69,1% de los participantes presentan la infección. Es una prevalencia bastante elevada si se compara con la comunicada por distintos autores españoles, con resultados en torno al 50% (Martín de Argila, 1996a; Cilla, 1997; Rodrigo, 1997; Caballero, 2000; Rafols, 2000; Baena, 2002). No obstante, han sido 4 los estudios españoles en los que, como en el presente, se han incluido adultos únicamente (Reina, 1989; Carballo, 1995; Caballero, 2000; González, 2003). En el resto han participado también niños y/o adolescentes, lo que obliga a separar el resultado global en dos partes, adultos y no adultos, para efectuar una correcta comparación (Navarro, 1992; Martín de Argila, 1996a; Cilla, 1997; Rodrigo, 1997; Navarro, 1999; Rafols, 2000; Castellot, 2001; Baena, 2002). Un resultado llamativo por lo elevado es el 84% comunicado Carballo et al. (1995) en Guadalajara. González et al. (2003) en Cuenca y Castellot et al. (2001) en Canarias, también han comunicado altas prevalencias, del 68% en el primer caso y 65,6% en el segundo. Por su parte, Navarro y cols. (1992) en Barcelona obtuvieron un 60%. Los estudios de Carballo et al. (1995) y Castellot et al. (2001) se han efectuado con muestras poblacionales extraídas de la población general, lo que aumenta su validez. Reina y cols. (1992) en Mallorca, únicamente detectaron anticueros anti-*H. pylori* en el 21,1% de los individuos analizados, un bajo porcentaje que podría deberse a la baja sensibilidad del método utilizado, la inmunofluorescencia indirecta. Navarro y cols. (1999) también obtuvieron una prevalencia baja, del 38,7%, que puede explicarse porque han analizado una muestra poblacional cuyo rango de edades ha sido 0-90 años, apreciándose una prevalencia muy baja en los individuos de 0 a 20 años, lo que condiciona el resultado global. En los de más de 20 años la prevalencia es mayor, y si se tuviese en cuenta a éstos únicamente, la prevalencia sería de 54,5%, notablemente superior a la global. Lo mismo puede decirse de los hallazgos de Navarro y cols. (1992), Cilla y cols. (1997), Rodrigo y cols. (1997), y Baena y cols. (2002) con unas prevalencias de 60%, 54%, 49,2% y 52,4% respectivamente. Todos han utilizado una muestra poblacional incluyendo niños y adultos, de manera que si el cálculo se hubiese efectuado con los datos de los de más de 20 años, las prevalencias serían de 70%, 71,3%, 60,7% y 66% respectivamente, próximas al 69,1% del presente estudio. En cambio, el resultado de Martín de Argila y cols. (1996a) apenas se modifica al tenerse en cuenta a los adultos únicamente, puesto que el número de niños incluidos ha sido bajo, y en los adolescentes la prevalencia ha sido del 37,5%. Lo mismo sucede con la prevalencia del 56,1% comunicada por Rafols y cols. (2003), que asciende hasta el 59,6% al descontar la prevalencia del grupo de 14 a 20 años. Sobre la prevalencia observada por Castellot y cols. (2001) no puede efectuarse un análisis más en

profundidad, pues al ir publicado como resumen de una comunicación a un congreso, la información aportada es muy general. Con respecto a otros países, esta prevalencia en la provincia de Ourense del 69,1% está bastante alejada del 30,6% comunicado en Australia (Peach, 1997), el 32,5% de Estados Unidos (Everhart, 2000a) o el 41,7% de Chequia (Bures, 2006). También es superior al 51% encontrado en San Marino (Gasbarrini, 1995) o al 55,8% de Irlanda del Norte (Murray, 1997). Es un resultado más cercano al descrito en países de menor desarrollo, como el 72% de Egipto (Metwally, 2000), el 76% de Libia (Bakka y Salih, 2002) o el 79% de India (Graham, 1991b). No obstante, también Bazzoli y cols. (2001) en Italia, un país desarrollado, han encontrado una prevalencia elevada, del 67,9%. Una explicación posible a este resultado podría ser que el rango de edades de los participantes ha sido de 28 a 80 años, y que solamente un 22% de los mismos tuviesen menos de 40 años.

En 9 casos la infección se había diagnosticado previamente y se había tratado, con éxito en 8, en los que por lo tanto la prueba de aliento ha sido negativa. Si estos 8 casos erradicados en los últimos años no hubiesen recibido la terapia, seguirían infectados y entonces la infección afectaría al 71,2% de los participantes. Por lo tanto, actualmente a la actuación médica se le puede achacar un descenso escaso en el número de infectados en la provincia de Ourense. Este aspecto no es mencionado en ninguna publicación, ni siquiera en las más recientes, como las de Rafols y cols. (2000), Bazzoli y cols. (2001) o Bures y cols. (2006). Es llamativo que no se hubiesen encontrado con algún participante ulceroso o diséptico erradicado previamente.

El segundo objetivo ha sido estudiar la relación entre la infección por *H. pylori* y diversos factores de riesgo asociados a la misma. No se ha demostrado relación con el sexo, obteniéndose una prevalencia casi igual en hombres que en mujeres, 69,8% y 68,4% respectivamente. Esto concuerda con la mayoría de las publicaciones sobre el tema, en las que tampoco se ha demostrado asociación de la infección con este factor (Mégraud, 1989; Reina, 1989; Graham, 1991a; Graham, 1991b; Gasbarrini, 1995; Breuer, 1996; Martín de Argila, 1996a; Cilla, 1997; Rodrigo, 1997; Buckley, 1998; Navarro, 1999; Olmos, 2000; Rafols, 2000; Bazzoli, 2001; Baena, 2002; Bures, 2006). Han sido pocos los que sí han encontrado asociación, como Murray y cols. (1997) y Everhart y cols. (2000a). Los primeros detectaron una prevalencia significativamente mayor en hombres que en mujeres en los participantes de más de 25 años, pero no en los de edad inferior. Los segundos han identificado al sexo masculino como factor de riesgo independiente asociado a la infección en el análisis multivariante. Incluso postulan que la menor prevalencia en mujeres podría deberse a un mayor uso de antimicrobianos, lo que podría haber contribuido a la erradicación de la infección. De lo publicado en España, solamente Carballo y cols. (1995) y González y cols. (2003), encuentran una prevalencia significativamente mayor en hombres que en mujeres. Además, esta relación entre *H. pylori* y el sexo ha sido investigada por Reploge y cols. (1995) en Estados Unidos, con la inclusión de individuos de diferentes razas de 20 a 39 años. Han identificado al sexo masculino como factor de riesgo de la infección en el análisis multivariante, y también efectuaron un metaanálisis con cinco estudios de seroprevalencia, cuatro de su país, encontrando una tendencia a una mayor prevalencia en el sexo masculino.

En cuanto a la edad, se aprecia asociación directa, tanto en el análisis bivariante como en el multivariante, con una prevalencia creciente desde el 47,1% en el grupo de

18-24 años hasta alcanzar un pico de 88,4% en el grupo de 45-54 años, con un descenso posterior, leve en los grupos de edades de 55 a 84 años, para hacerse más acusado en el grupo de más de 84 años, el grupo con menos representantes. Este resultado es concordante con los obtenidos en países desarrollados, observándose también una prevalencia creciente en relación con la edad, significativamente mayor en los sujetos de más edad con respecto a los jóvenes. Este incremento progresivo se ha apreciado tanto con técnicas serológicas como con otros métodos directos o indirectos más precisos, como la prueba de aliento con ^{13}C (Jones, 1986; Lambert, 1986; Pérez-Pérez, 1988; Reina, 1989; Navarro, 1992; Carballo, 1995; Gasbarrini, 1995; Martín de Argila, 1996a; Cilla, 1997; Murray, 1997; Rodrigo, 1997; Navarro, 1999; Rafols, 2000; Bazzoli, 2001; Baena, 2002; González, 2003; Bures, 2006). En el estudio multicéntrico del grupo EUROGAST (1993b), en el que se analizaron individuos de 17 poblaciones de trece países, la mayoría europeos, incluyendo también Japón, Estados Unidos y Argelia, se obtuvo que en todas las poblaciones la prevalencia fue superior en el grupo de mayor edad, mostrando el análisis multivariante que la edad era un factor de riesgo independiente asociado a la infección por *H. pylori*. Por el contrario, el resultado apreciado difiere del observado en los países en vías de desarrollo, donde no se encuentran diferencias significativas en la población estudiada en relación con la edad, pues la prevalencia global es muy elevada, tanto en jóvenes como en adultos (Glupczynski, 1992; Holcombe, 1992).

Esta distinta prevalencia entre individuos de diferentes edades, se ha atribuido a dos diferentes mecanismos, un efecto de edad o un efecto cohorte. El primer efecto considera que existe un riesgo continuado de infección, y por lo tanto los sujetos de mayor edad han tenido más oportunidades de haberse infectado a lo largo de su vida. El efecto cohorte considera que el riesgo de infección varía en función de la época en que ha transcurrido la vida de cada individuo. De esta forma los de mayor edad, posiblemente se hayan contagiado en su infancia y hayan permanecido infectados desde entonces, al haber nacido en una época con condiciones económicas, sociales e higiénicas peores que las de los nacidos en las décadas siguientes. Estos últimos, al haberse criado tras producirse una mejoría de tales condiciones, han tenido una menor tasa de incidencia de la infección (Rodrigo, 1997; Navarro, 1999). Diferentes autores como Banatvala y cols. (1993), Kosunen y cols. (1997) y Gause-Nilsson y cols. (1998), apoyan el efecto cohorte. Éstos, al analizar muestras de sueros de individuos de la misma edad, pero nacidos con varias décadas de diferencia, han apreciado diferencias significativas en la prevalencia de la infección. Sugieren que la infección por *H. pylori* se adquiere mayoritariamente en la infancia, con mayor riesgo en décadas pasadas, siendo bastante menor la adquisición en la vida adulta. Por el contrario, Veldhuyzen van Zaten y cols. (1994) defienden el efecto edad, y proponen un riesgo continuado de infección, al igual que Urita y cols. (2001). Posiblemente ambas teorías no sean excluyentes y podrían coexistir, como así han propuesto Mitchell y cols. (1992). Gasbarrini y cols. (1995), han atribuido al efecto cohorte la diferente prevalencia observada en sujetos de distintas edades, considerando que el crecimiento económico de su país en los últimos 50 años, es paralelo al incremento de prevalencia observado asociado a la edad. También al efecto cohorte han achacado otros autores sus similares hallazgos en relación con la edad (Bazzoli, 2001; Baena, 2002; Bures, 2006), y probablemente el resultado obtenido en el presente estudio obedezca al mismo.

En la curva de prevalencia obtenida se aprecian dos fases, una ascendente y otra descendente. Si la comparamos con las de otros países de desarrollo medio-alto, en ellos también la prevalencia es creciente en función de la edad, con una fase ascendente hasta que se llega a un pico máximo en la edad adulta temprana o mediana, que se continúa con una meseta o un descenso, leve generalmente (Mégraud, 1989; Graham 1991a; Glupczynski 1992; Gasbarrini, 1995; Cilla, 1997; Luzza, 1997; Rodrigo, 1997; Navarro, 1999; Bazzoli, 2001). Algunos han obtenido una prevalencia siempre creciente, y por tanto con una fase ascendente únicamente (Mitchell, 1992; Menegatti, 1996; Murray, 1997; Everhart, 2000a; Rafols, 2000). En el caso de Murray y cols. (1997) los individuos de mayor edad incluidos tenían 64 años, por lo que es imposible conocer si de haberse incluido los de edades superiores la curva de prevalencia tendría la misma morfología. Analizando las curvas de prevalencia de diferentes países, a nivel mundial se distinguen dos patrones extremos, uno de infección precoz y alta prevalencia en países de bajo desarrollo, y otro de infección más tardía y baja prevalencia, propio de países desarrollados (Rodrigo, 1997). Habría además un patrón intermedio entre ambos, en el que se situarían países como España, según los resultados del presente estudio y los observados por otros autores (Rodrigo, 1997; Navarro, 1999; Baena, 2002).

Se observa en el presente trabajo una diferente curva de prevalencia entre hombres y mujeres, pues en el caso de los primeros, tras el pico máximo se produce un descenso posterior, mientras que para las segundas, tras el pico hay un descenso leve y un posterior incremento. Un resultado parecido han comunicado Gasbarrini y cols. (1995). Para los hombres han apreciado un pico máximo en torno a los 50 años, y posteriormente un ligero descenso. Sin embargo, para la mujeres la prevalencia es continuamente creciente, y se hace máxima en el grupo de edad más avanzada. Otros como Lin y cols. (1993) han detectado una prevalencia siempre creciente para los hombres, con descenso a partir de los 60 años para las mujeres.

Esta menor prevalencia en individuos de edades más avanzadas se ha puesto en relación con la aparición de atrofia gástrica y de un microambiente inadecuado para la supervivencia de *H. pylori*. Ello llevaría a la desaparición de la infección, y con el tiempo no se producirían anticuerpos contra el mismo. Pero también podría suceder que la infección continuase, y una menor producción de anticuerpos en edades avanzadas produjese un resultado equívoco (Valle, 1996; Dowset, 1999). Sin embargo, cuando no se han empleado técnicas serológicas, sino otras como el test de aliento con urea marcada, también se aprecia la disminución de la prevalencia en los grupos de mayor edad (Glupczynski, 1992; Bazzoli, 2001). Este hallazgo es corroborado en el presente estudio.

Se observa correlación directa con el lugar de nacimiento en medio rural en el análisis bivalente, mientras que en el análisis multivalente no se ha mantenido esta relación, aunque se observa una gran tendencia a la misma. Sin embargo, no se ha apreciado asociación con el lugar de residencia actual, urbano o rural. Es innegable que en cualquier país desarrollado hoy en día las condiciones de vida del medio rural pueden ser incluso mejores que las del medio urbano. No obstante, si nos remontamos a las condiciones existentes hace tres, cuatro o más décadas, no cabe duda de que las diferencias podían ser importantes. Desde luego que lo eran en Galicia, que figuraba entonces entre las Comunidades Autónomas españolas con menor desarrollo, y aunque sigue figurando actualmente, las condiciones de vida han experimentado notables

avances. La residencia en el medio rural se ha asociado generalmente con un menor nivel socioeconómico y con menor higiene que las presentes en el medio urbano, condiciones favorecedoras de la diseminación de enfermedades transmisibles. Podría por tanto esperarse detectar una mayor prevalencia de la infección por *H. pylori* en los residentes del medio rural en países de desarrollo medio o alto, ya que en los de bajo desarrollo probablemente no se encuentre tal diferencia por tener tasas de infección muy elevadas.

Algunos estudios recientes encuentran diferentes prevalencias según el lugar de residencia. Dore y cols. (1997) han encontrado una seroprevalencia significativamente menor entre los niños residentes en una ciudad de Cerdeña respecto a los residentes en el medio rural. También Vorobjova y cols. (2000) en Estonia han encontrado una seroprevalencia significativamente mayor en niños del medio rural con respecto a los del medio urbano. Al contrario, en China Mitchell y cols. (1992) describieron una prevalencia significativamente mayor en los residentes en medio urbano con respecto a los del medio rural, mostrando el análisis multivariante que el lugar de residencia era un factor de riesgo independiente asociado a la infección. También Bures y cols. (2006) en Chequia identificaron este factor, pero solamente en los sujetos de 5 a 14 años. En este caso la mayor prevalencia la han descrito en los residentes en ciudades pequeñas. Con respecto a lo comunicado en España, Navarro y cols. (1999) estudiando individuos del área de Sabadell y Tarrasa, no han descrito diferentes prevalencias según fuese la residencia urbana, semiurbana o rural. Bosco y cols. (1998), sin embargo, encontraron una diferencia significativa en la prevalencia de individuos de Cádiz según su residencia estuviese en área montañosa o en el litoral. Adicionalmente, en tres municipios de Cuenca Martín de Argila y cols. (2001b) han descrito una prevalencia de 85,2%, mayor que el 50-55% descrito en el medio urbano de España. Ahora bien, hubiera sido deseable que también se hubiese analizado la prevalencia en individuos de la ciudad de Cuenca, para extraer conclusiones más relevantes. Otros autores que han analizado este factor, no han encontrado relación con la infección (Fiedorek, 1991; Sathar, 1994; Torres, 1996; Valle, 1996).

Parece claramente establecida la asociación entre la infección y el nivel socioeconómico. La valoración del estatus socioeconómico de un individuo puede estimarse con el empleo de diferentes variables, pues ninguna aisladamente permite su evaluación con absoluto rigor. Éstas buscan principalmente información acerca del salario, el nivel educativo, las condiciones de la vivienda, el número de convivientes y factores ocupacionales. Murray y cols. (1997) en Irlanda del Norte, han evidenciado en los mayores de 25 años, una prevalencia creciente de la infección de la clase social más alta a la más baja. Adicionalmente, para este grupo de edad encuentran diferencias significativas según el nivel educativo, la propiedad de la vivienda y el tipo de trabajo, con mayor prevalencia en los de menor grado de escolarización, en los no propietarios y en los trabajadores manuales. En los menores de 25 años obtuvieron la misma asociación con el nivel de educación. También en Irlanda, Buckley y cols. (1998) hallaron una relación inversa entre la infección y la clase social, al igual que hicieron Sitas y cols. (1991) en Gales. En Dinamarca Rosentock y cols. (1996b), encontraron en el análisis multivariante un riesgo significativamente mayor en los individuos de bajo nivel socioeconómico, de menor nivel educativo, con ocupación manual y trabajo físico importante. También Gasbarrini y cols. (1995) en San Marino han encontrado una prevalencia significativamente mayor en los trabajadores manuales. Quizás por haber

empleado como único indicador el nivel educativo en zaireños, Glupczynski y cols. (1992) no demostraron diferencias en la prevalencia. Y en Chequia Bures y cols. (2006) no han hallado relación con la clase social, mientras que identificaron el nivel educativo como factor de riesgo independiente asociado a la infección, con una prevalencia significativamente mayor a menor nivel de estudios. Utilizando los ingresos anuales como único marcador de nivel socioeconómico, Fiedorek y cols. (1991) encontraron en individuos estadounidenses de 3 a 20 años procedentes de familias con ingresos anuales inferiores a 5000 dólares, una prevalencia doble que la de aquellos de familias con ingresos superiores a 75.000 dólares al año. También en Estados Unidos, Graham y cols. (1991a) encontraron mayor prevalencia de la infección en negros americanos que en blancos no hispanos de similar nivel económico. Al analizar un grupo de blancos hispanos y detectar una prevalencia similar al grupo de raza negra, postulan que este hallazgo podría deberse a que estos grupos no anglosajones han accedido recientemente a las capas sociales superiores, procediendo de las más inferiores. En un trabajo efectuado en Chile con la inclusión en la encuesta de hasta catorce cuestiones referentes al nivel socioeconómico, se apreció una prevalencia significativamente mayor en el grupo de nivel socioeconómico bajo (Hopkins, 1993). En España, Carballo y cols. (1995) han encontrado una relación inversa entre la infección y el nivel socioeconómico, evaluado tanto por nivel de estudios como por ocupación. Cilla y cols. (1997) hallaron una relación inversa entre la infección y el nivel educativo, y Rafols y cols. (2000) también han descrito una asociación inversa con la clase social, evaluada en función del tipo de ocupación.

Posiblemente la mayoría de los infectados en países desarrollados han adquirido la infección en la infancia, por lo que el riesgo de su adquisición dependería del nivel socioeconómico de esta etapa de la vida, existiendo evidencias que apuntan hacia ello. Mendall y cols. (1992) hallaron asociación con factores indicativos de un menor nivel socioeconómico en la infancia, pero no con la clase social a la que pertenece el individuo como adulto. Woodward y cols. (2000) encontraron que a mayor número de hermanos en la infancia mayor probabilidad de padecer la infección. Malaty y Graham (1994b) en Estados Unidos han detectado una relación inversa del estatus económico de la infancia con la prevalencia de la infección, con independencia de su estatus en la vida adulta, y una relación directa con el número de convivientes en la infancia. También Webb y cols. (1994) describieron la asociación entre la infección y variables tales como el número de hermanos, el número de convivientes y la compartición de cama en la infancia. Bures y cols. (2006) en niños y adolescentes han detectado una relación inversa entre el nivel educativo de la madre y la prevalencia, y una relación directa con el número de convivientes. Por el contrario, Luzzo y cols. (1997) en Italia, analizaron diferentes variables socioeconómicas de la infancia y no han demostrado asociación entre la infección y la clase social de la infancia, el tipo de trabajo de los padres o disponer de aseo, agua caliente y refrigerador. En el presente estudio, el nivel socioeconómico de los participantes, el actual y el de la infancia, se han evaluado de diferentes maneras, utilizando el nivel de estudios, la clase social a la que pertenecen o han pertenecido según su profesión, la de sus padres o el cabeza de familia, y el tipo de profesión, manual o no manual, de los participantes, sus padres o el cabeza de familia. Aunque en el análisis bivalente se ha apreciado asociación directa de alguna de las variables con la infección, o una gran tendencia hacia una correlación directa, como por ejemplo pertenecer a las clases sociales inferiores en la infancia o tener un trabajo manual el cabeza de familia actual, el análisis multivariante no ha mostrado que alguna

de estas variables sea un factor de riesgo independiente asociado a la infección por *H. pylori*. Por tanto, este resultado difiere del obtenido por otros autores en países desarrollados, a pesar de haberse analizado diferentes variables para estimar con mayor precisión el nivel socioeconómico actual y el de la infancia.

La compartición de cama o de dormitorio podría facilitar el contagio de infecciones, y así algunos han mostrado mayor porcentaje de seropositivos para *H. pylori* entre aquellos sujetos que en su infancia compartieron habitación. En cambio otros no han apreciado relación entre la infección y esta variable, o la encuentran con compartir la cama pero no el dormitorio, con compartir la cama con un adulto pero no con otro niño y con compartir cama o dormitorio con un niño infectado (Goodman y Correa, 1995; Rocha, 1995; Breuer, 1996; McCallion, 1996; Luzzza, 1997; Olmos, 2000; Malaty, 2001; Farrell, 2005). Según el análisis bivalente del presente estudio, compartir dormitorio en la infancia presenta correlación directa con la infección, mientras que compartir la cama en la misma etapa presenta una gran tendencia hacia una asociación directa. Ninguna de estas variables puede considerarse como un factor de riesgo independiente asociado a la infección según el análisis multivariante. Tampoco se ha demostrado asociación con la emigración, un factor que podría considerarse asociado al nivel socioeconómico en la infancia y adolescencia, pues comúnmente han sido los sujetos de clases sociales más desfavorecidas los que han emigrado. Casi la mitad de los encuestados, 169 individuos, han sido emigrantes, y en ellos la prevalencia no ha sido significativamente mayor que la de los que no han emigrado.

Se ha propuesto que el contacto íntimo interpersonal favorecería la adquisición de la infección. Para Goodman y Correa (2000), en niños menores de 10 años de los Andes de Colombia, el número de convivientes fue un predictor importante de infección, principalmente si los convivientes también eran niños, con mayor riesgo de infección a mayor número de convivientes infectados de 2-9 años tuviese el caso índice. Y para Fall y cols. (1997) en el Reino Unido, el factor de riesgo independiente más importante asociado a la infección ha sido el tamaño de la familia en la infancia, con mayor prevalencia a mayor número de hermanos. También Mitchell y cols. (1992) en China, encontraron como factor de riesgo independiente la densidad de habitantes de la vivienda. Un hallazgo similar han comunicado Bures y cols. (2006), aunque solamente para individuos de 5 a 14 años. Todo lo contrario ha sido descrito en niños de origen turco por Rothenbacher y cols. (2000) en Alemania, quienes no han encontrado asociación entre la infección y el número de hermanos. Tampoco Hopkins y cols. (1993) en Chile, ni Rodrigues y cols. (2006) en Brasil, hallaron asociación entre la infección y el número de convivientes. En cuanto a la estancia en instituciones, diversos autores han detectado una prevalencia significativamente mayor en los residentes respecto a grupos control (Pérez-Pérez, 1990; Taylor y Blaser, 1991; Harris, 1995; Lambert, 1995), aunque Breuer y cols. (1996) no encuentran mayor prevalencia en niños que han residido en internados o en orfanatos. En ancianos institucionalizados también se ha descrito una mayor probabilidad de infección a mayor tiempo de estancia (Pilotto y Malfertheiner, 2002). En el presente estudio no se ha demostrado asociación con el número de convivientes de la infancia ni de la vida adulta. Como adultos solamente 12 individuos han convivido con más de 6 personas, pero en la infancia lo han hecho 128, y no presentan una tasa de infección significativamente superior al grupo que ha pertenecido a núcleos familiares con un máximo de 6 individuos. Tampoco se ha encontrado asociación con la estancia en instituciones. Han sido 44 los

individuos que han permanecido durante varios años en alguna, la mayoría de las veces niños internados en colegios.

Al igual que otros autores, no se ha encontrado asociación con el consumo de tabaco (Glupczynski, 1992; Gasbarrini, 1995; Rafols, 2000; Bazzoli, 2001; Baena, 2002). No obstante, algunos han descrito una diferencia significativa a favor de los fumadores e incluso ex fumadores (Murray, 1997; Cardenas y Graham, 2005; Bures, 2006). Con respecto al consumo de alcohol, tampoco se ha detectado asociación, al igual que una gran mayoría de autores (Glupczynski, 1992; Martín de Argila, 1996a; Cilla, 1997; Murray, 1997; Rafols, 2000), existiendo igualmente excepciones (Murray, 2000; Bazzoli, 2001; Shibata, 2002). Baena y cols. (2002) encontraron asociación directa con el consumo de alcohol en el análisis bivalente, un hallazgo que no se ha mantenido en el multivariante. Brenner y cols. (1997), que estudiaron específicamente la influencia de estos dos factores, hallaron una prevalencia ligeramente mayor en fumadores, aunque no significativa, y una relación inversa entre el consumo moderado-alto de alcohol (más de 75 gramos) y la infección. Ello les sugiere un efecto protector a dosis elevadas por mecanismos no conocidos, pudiendo participar un aumento de la síntesis de prostaglandinas y ácido, así como una actividad antibacteriana.

En cuanto al contacto frecuente con animales domésticos (perros y/o gatos), se ha observado que presenta correlación directa con la infección en el análisis bivalente, lo que no se mantiene en el multivariante. Los hallazgos de otros autores que han analizado esta variable han sido discordantes, pues en ocasiones aparece como un factor de riesgo para la infección, mientras que en otras se observa una relación inversa o la ausencia de asociación (Thomas, 1995; Sahay y Axon, 1996; Bode, 1998; Kearney y Crump, 2002). Para Fiedorek y cols. (1991), la posesión de mascotas resultó ser un factor protector en el análisis multivariante. Probablemente en este caso haya actuado como un marcador del nivel socioeconómico puesto que sus poseedores pertenecían al grupo de mayor estatus social.

Según el análisis bivalente, el consumo infrecuente de agua de fuentes o pozos presenta correlación inversa con la infección, aunque no guarda relación con la misma en el multivariante. Este hallazgo podría estar a favor de la transmisión por vía fecal-oral, y en consonancia con otros resultados que muestran asociación entre la infección y el tipo de agua empleada para consumo (Klein, 1991; Stone, 1999; Olmos, 2000). En un estudio efectuado en Gran Canaria el consumo de agua no embotellada se ha asociado con una tendencia hacia una mayor prevalencia (Santana, 1998), y en otro llevado a cabo en tres municipios rurales de Cuenca, la prevalencia fue significativamente mayor en los consumidores de agua de pozos y manantiales (Martín de Argila, 2001). Por el contrario, en otros casos no se ha hallado asociación entre la infección y la procedencia del agua de consumo (Fiedorek, 1991; Mitchell, 1992; Everhart, 2000a).

No se ha demostrado en este estudio asociación con la existencia de antecedentes familiares de úlcera péptica o cáncer gástrico, ni con la existencia de antecedentes personales de trastorno digestivo de cualquier tipo. Brenner y cols. (1998) han analizado en niños la presencia de la infección y el antecedente ulceroso en sus progenitores, encontrando asociación con la existencia de tal antecedente en las madres, no así en los padres. Esto podría deberse a una mayor facilidad para la transmisión

maternofilial pues el contacto es más íntimo y prolongado entre las madres y sus hijos con respecto al que establecen con los padres. El mismo grupo ha comunicado una mayor prevalencia de la infección en sujetos con historia familiar de cáncer gástrico (Brenner, 2000). En el estudio de San Marino se han encontrado correlación directa entre la infección y el antecedente personal de úlcera péptica, así como con la presencia de cáncer gástrico en el padre y úlcera en los hermanos. En cambio, se ha detectado correlación inversa con la existencia de dispepsia en el padre, no existiendo asociación con el antecedente de enfermedad del tracto digestivo superior en la madre ni en la pareja (Gasbarrini, 1995). Bazzoli y cols. (2001) no han encontrado asociación con la historia en familiares de primer grado de cáncer gástrico y úlcera de duodeno, mientras que han detectado una prevalencia significativamente menor en aquellos con historia familiar de úlcera gástrica, principalmente si el pariente afectado era el padre. Otros autores como Reshetnikov y cols. (2003) y Breuer y cols. (1996), no han hallado relación entre la infección y la historia familiar de enfermedades del tracto digestivo superior.

Tampoco se ha demostrado asociación con la realización previa de una endoscopia digestiva alta o un estudio radiológico baritado del tracto digestivo superior. Esta última prueba se ha tenido en cuenta porque durante años ha sido más empleada que la endoscopia alta para el estudio de las enfermedades del tracto digestivo superior. Con respecto al antecedente de endoscopia previa, se ha comunicado el contagio a través de endoscopios y accesorios mal desinfectados (Langenberg, 1990; Sahay y Axon, 1996). En el estudio de San Marino se ha evaluado este aspecto, resultando ser factor de riesgo independiente para la infección si se había efectuado en los cinco años previos, pero no si se había practicado en los 12 meses anteriores. Según los autores, este hallazgo podría deberse a una transmisión por vía endoscópica o bien ser la consecuencia de la infección, que causaría síntomas que obligarían a la realización de la endoscopia (Gasbarrini, 1995). También Nishise y cols. (2003) han encontrado asociación directa entre la infección y la realización de endoscopia alta, con mayor riesgo a mayor número de endoscopias efectuadas.

Finalmente, tampoco se ha encontrado asociación con la existencia de síntomas actuales del tracto digestivo superior (últimos 12 meses) estudiados en conjunto o por categorías. La prevalencia de estos síntomas en los participantes ha sido bastante alta, pues los refieren el 37,3%, lo que en parte se debe a que se han incluido a sujetos con síntomas de frecuencia e intensidad variables, muchos con molestias esporádicas y leves. La intención era conocer la prevalencia en los totalmente asintomáticos y en los sintomáticos, por poco importantes que fuesen los síntomas, para determinar si alguna sintomatología podría ser achacable a la presencia de la infección. En los diferentes estudios epidemiológicos una proporción importante de los infectados no tienen síntomas digestivos, aunque también se detectan sujetos sintomáticos, algunos ya diagnosticados de enfermedades relacionadas con *H. pylori*, y otros sin un diagnóstico establecido por no haber buscado atención médica. En algunos de estos trabajos la presencia de dispepsia o el antecedente de una enfermedad del tracto digestivo superior son significativamente más frecuentes en los infectados, incluso mostrando ser factores de riesgo independientes asociados a la existencia de *H. pylori* (Gasbarrini, 1995; Luzza, 1997; Luzza, 1998; Bazzoli, 2001; Metwally, 2001; Wildtldner-Christensen, 2002). En otros casos no se ha apreciado esta asociación (Graham, 1991b; Katelaris, 1992; Parsonnet, 1992; Agréus, 1995; Breuer, 1996; Lin, 1998; Gasbarrini, 2001; Bures,

2006). Para Bazzoli y cols. (2001) el 43,6% de los participantes presentaban uno o dos síntomas dispépticos, y en ellos la prevalencia ha sido significativamente superior a la de los asintomáticos, incluso tras descontar a los individuos con el antecedente de úlcera. Analizando los diferentes síntomas, estos autores no han logrado identificar un patrón sintomático específicamente asociado a la infección. En el análisis multivariante, el único síntoma asociado significativamente a la infección ha sido el dolor en epigastrio. En el estudio epidemiológico español sobre la dispepsia efectuado por Caballero y cols. (2000), tampoco se ha detectado su relación con la infección.

CONCLUSIONES E IMPLICACIONES

El presente estudio epidemiológico sobre la infección por *H. pylori* es el primero de sus características efectuado en Galicia, y de los pocos que en España se han llevado a cabo con una muestra aleatoria extraída de la población general adulta de una provincia.

Las conclusiones que se derivan de los resultados hallados son las siguientes:

1) La prevalencia de la infección por *H. pylori* en la población general adulta de la provincia de Ourense es muy elevada, del 69,1% (IC 95%: 61,7% - 75,1%).

2) De los diferentes factores de riesgo asociados a la infección que se han analizado, solamente se ha demostrado que la edad es un factor de riesgo independiente asociado a la misma, mientras que el lugar de nacimiento en el medio rural presenta una gran tendencia hacia una asociación directa con la infección.

3) En cuanto al método diagnóstico utilizado, se ha demostrado que la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 posee una alta exactitud diagnóstica para la detección de la infección por *H. pylori*, al haberse llevado a cabo un estudio de validación local de esta prueba. Se ha obtenido que con un punto de corte situado en 5,37 unidades delta, se consiguen una sensibilidad del 96,0%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 96,2%. Es además una prueba segura, bien aceptada y sin efectos adversos.

Las implicaciones que del presente estudio pueden extraerse para la práctica clínica diaria son varias:

1) La prevalencia determinada contribuye junto con la de otros autores, a la realización de un mapa sanitario de esta infección, y se pueden considerar aspectos encaminados a prevenir enfermedades digestivas. Se está investigando desde hace años la síntesis de una vacuna que proteja contra esta infección, y de conseguirse, está claro que pocos son los adultos de la provincia de Ourense que podrían beneficiarse de la misma, pues la mayoría están infectados. Habría que efectuar un análisis de coste-beneficio antes de su aplicación masiva en esta provincia, y debería disponerse de información sobre la prevalencia en niños y adolescentes.

2) Actualmente la prevención de enfermedades en los infectados, principalmente el cáncer gástrico, debería de hacerse mediante la erradicación de la infección, pues se ha demostrado que con ello disminuye su incidencia. Lo que todavía no está aclarado es cual es el momento más adecuado para efectuarla, puesto que a partir de ciertos cambios histológicos, la evolución podría ser irreversible, por lo que ya sería inútil eliminar el microorganismo. Además, con una prevalencia tan grande como la encontrada, el coste sería enorme, por lo que también sería obligado un análisis de coste-beneficio antes de su aplicación masiva en esta provincia, si las Autoridades Sanitarias impulsan su inicio.

3) Finalmente, hay que considerar que tanto en Atención Primaria como en Especializada, desde que se ha descubierto esta bacteria, hay una petición exagerada de pruebas para su diagnóstico, muchas veces en pacientes con síntomas erráticos, y no infrecuentemente claramente atribuibles al tracto digestivo inferior. Con una prevalencia tan elevada como la encontrada, no significativamente superior en los sintomáticos

respecto a los asintomáticos, una gran mayoría de los pacientes son diagnosticados de la infección, lo que refuerza la creencia de algunos médicos entre la asociación de síntomas digestivos de cualquier tipo con la misma. Esto se sigue de terapias erradicadoras innecesarias, creando una falsa expectativa en los pacientes sobre la mejoría de sus síntomas si se logra eliminar la infección, así como de un manejo inadecuado de la enfermedad subyacente. La divulgación de los hallazgos del presente estudio, junto con las recomendaciones de las conferencias de consenso sobre la infección, ayudarán a corregir esta mala práctica.

BIBLIOGRAFÍA

- Agha, A., Opekun, A.R., Abudayyeh, S., Graham, D.Y. (2005). *Effect of different organic acids (citric, malic and ascorbic) on intragastric urease activity*. *Aliment Pharmacol Ther*; **21** (9): 1145-1148.
- Agréus, L., Engstrand, L., Svärdsudd, K., Nyrén, O., Tibblin, G. (1995). *Helicobacter pylori seropositivity among swedish adults with and without abdominal symptoms. A population-based epidemiologic study*. *Scand J Gastroenterol*; **30**: 752-757.
- Ahmed, F., Murthy, U.K., Chey, W.D., Toskes, P., Wagner, D.A. (2002). *Evaluation of the Ez-HBT Helicobacter blood test to establish Helicobacter pylori eradication*. *Gastroenterology*; **122** (4): A46.
- Alarcón, T., Domingo, D., Prieto, N., López-Brea, M. (2000). *PCR using 3'-mismatched primers to detect A2142C mutation in 23S rRNA conferring resistance to clarithromycin in Helicobacter pylori clinical isolates*. *J Clin Microbiol*; **38** (2): 923-925.
- Albenque, M., Tall, F., Dabis, F., Mégraud, F. (1990). *Epidemiological study of Helicobacter pylori transmission from mother to child in Africa*. *Rev Esp Enferm Dig*; **78** (suppl 1): 48.
- Alfonso, V., González-Granda, D., Alonso, C., Ponce, J., Bixquert, M., Oltra, C., Roig, E., Ortuño, J.A. (1995). *¿Los pacientes con úlcera duodenal transmiten el Helicobacter pylori a sus familiares?* *Rev Esp Enferm Dig*; **87** (2): 109-113.
- Alm, R.A., Ling, L.S.L., Moir, D.T., King, B.L., Brown, E.D., Doig, P.C., Smith, D.R., Noonan, B., Guild, B.C., Dejonge, B.L., Carmel, G., Tummino, P.J., Caruso, A., Uria-Nckelsen, M., Mills, D.M., Ives, C., Gibson, R., Merberg, D., Mills, S.D., Jiang, Q., Taylor, J.E., Vovis, G.F., Trust, T.J. (1999). *Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen Helicobacter pylori*. *Nature*; **397** (6175): 176-180.
- Asaka, M., Takeda, H., Sugiyama, T., Kato, M. (1997). *What role does Helicobacter pylori play in gastric cancer?* *Gastroenterology*; **113** (6): S56-S60.
- Ashorn, M., Mäki, M., Hällström, M., Uhari, M., Åkerblom, H.K., Viikari, J., Miettinen, A. (1995a). *Helicobacter pylori infection in Finnish children and adolescents. A serologic cross-sectional and follow-up study*. *Scand J Gastroenterol*; **30**: 876-879.
- Ashorn, M., Mäki, M., Ruuska, T., Miettinen, A. (1995b). *H. pylori infection in infancy. A seroepidemiological study*. *Gut*; **37** (suppl 1): A24.
- Attili, A.F., Carull, N., Roda, E., Barbara, B., Capocaccia, L., Menotti, A., Okoliksanyl, L., Ricci, G., Capocaccia, R., Festi, D., Lalloni, L., Mariotti, S., Sama, C., Scafato, E. and the M.I.COL Group. (1995). *Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the multicenter italian study on cholelithiasis (M.I.COLS.)*. *Am J Epidemiol*; **141** (2): 158-165.

Avenaud, P., Marais, A., Monteiro, L., Le Bail, B., Sage, P.B., Balabaud, Ch., Mégraud, F. (2000). *Detection of Helicobacter species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma*. Cancer; **89** (7): 1431-1438.

Aydin, A., Ersöz, G., Özütemiz, Ö., Tunçyürek, M., Çavuşoğlu, H. (1996). *Reinfection rate of Helicobacter infection in Türkiye, a developing country*. Gut; **39** (suppl 3): 370.

Baena, J.M., García, M., Martí, J., León, I., Muñoz, D., Teruel, J., Rams, T., Hernández, M.R. (2002). *Prevalencia de la infección por Helicobacter pylori en atención primaria: estudio seroepidemiológico*. Atención Primaria, **29** (9): 553-557.

Baker, S., Gummett, P.A., Whittaker, L., Schaufelberger, H.D., Johnson, P., Misiewicz, J.J., Baron J.H., Logan, R.P.H. (1994). *A pilot study of the epidemiology of Helicobacter pylori in children from London using the ¹³C-urea breath test (¹³C-UBT)*. Am J Gastroenterol; **89** (8): 1307.

Bakka, A.S., Salih, B.A. (2002). *Prevalence of Helicobacter pylori infection in asymptomatic subjects in Lybia*. Diagn Microbiol Infect Dis; **43** (4): 265-268.

Bamford, K.B., Bickley, J., Collins, J.S.A., Johnston, B.T., Potts, S., Boston, V., Owen, R.J., Sloan, J.M. (1993). *Helicobacter pylori: comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection*. Gut; **34**: 1348-1350.

Banatvala, N., Mayo, K., Mégraud, F., Jennings, R., Deeks, J.J., Feldman, R.A. (1993). *The cohort effect and Helicobacter pylori*. J Infect Dis; **168** (1): 219-221.

Banatvala, N., Kashiwagi, S., Abdi, Y., Hayashi, J., Hardie, J.M., Feldman, R.A. (1994). *H. pylori seroconversion and seroreversion in an Okinawan cohort followed for 10 years*. Am J Gastroenterol; **89** (8): 1300.

Bardhan, P.K. (1997). *Epidemiological features of Helicobacter pylori infection in developing countries*. Clin Infect Dis; **25** (5): 973-978.

Bazzoli, F., Palli, D., Zagari, R.M., Festi, D., Pozzato, P., Nicolini, G., Masala, G., Fossi, S., Ricciardiello, L., Panuccio, D., Roda, E. (2001). *The Loiano-Monghidoro population-based study of Helicobacter pylori infection: prevalence by ¹³C-urea breath test and associated factors*. Aliment Pharmacol Ther; **15** (7): 1001-1007.

Beliaeva, O.I., Paikov, V.L. (1995). *Mother's Helicobacter pylori positivity as a risk factor of infant infection*. Gut; **37** (suppl 1): A27.

Bell, G.D., Powell, K.U. (1996). *Helicobacter pylori reinfection after apparent eradication-the Ipswich experience*. Scand J Gastroenterol; **31** (suppl 215): 96-104.

Berg, D.E., Gilman, R.H., Lelwala-Guruge, J., Srivastava, K., Valdez, Y., Watanabe, J., Miyagi, J., Akopiants, N.S., Ramírez-Ramos, A., Yoshiwara, T.H., Recavarren, S., Leon-Barua, R. (1997). *Helicobacter pylori populations in peruvian patients*. Clin Infect Dis; **25** (5): 996-1002.

- Bermejo, F., Boixeda, D., Gisbert, J.P., Martín de Argila, C., Sanz, J.M., Defarges, V., Moreno, L., García, A. (2000). *Eficacia de cuatro técnicas de amplio uso para el diagnóstico de la infección por Helicobacter pylori en la enfermedad ulcerosa gástrica*. Rev Clin Esp; **20** (9): 475-479.
- Bernstein, C.N., McKeown, J.I., Embil, J.M., Blanchard, J.F., Dawood, M., Kavani, A., Kliever, E., Smart, G., Coghlan, G., MacDonald, S. (1999). *Seroprevalence of Helicobacter pylori, and incidence of gastric cancer and peptic ulcer associated hospitalizations in a Canadian indian population*. Dig Dis Sci; **44** (4): 668-74.
- Beswick, E.J., Pinchuk, I.V., Minch, K., Suarez, G., Sierra, J.C., Yamaoka, K., Reyes, V.E. (2006). *The Helicobacter pylori urease B subunit binds to CD74 on gastric epithelial cells and induces NF-kappaB activation and interleukin-8 production*. Infect Immunol; **74** (2): 1148-1155.
- Bielanski, W., Plonka, M., Ziemniak, W., Dobrzanska, M.J., Kaminska, A., Konturek, S.J. (2002). *Reinfection rate of Helicobacter pylori after standard triple therapy in Polish adults*. Gastroenterology; **122** (4): A573.
- Blaser, M.J. (1999). *Hypothesis: the changing relationships of Helicobacter pylori and humans: implications for health and disease*. J Infect Dis; **179** (6): 1523-1530.
- Blecker, U., Hauser, B., Lanciers, S., Peeters, S., Suys, B., Vandenplas, Y. (1993). *The prevalence of Helicobacter pylori positive serology in asymptomatic children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr; **16** (6): 252-256.
- Bode, G., Rothenbacher, D., Brenner, H., Adler, G. (1998). *Pets are not a risk factor for Helicobacter pylori infection in young children: results of a population-based study in Southern Germany*. Pediatr Infect Dis J; **17** (10): 909-912.
- Bodhidatta, L., Hoge, C.W., Churnratanukul, S., Nirdnoy, W., Sampathanukul, P., Tungtaem, C., Raktham, S., Smith, C.D., Echeverría, P. (1993). *Diagnosis of Helicobacter pylori infection in a developing country: comparison of two ELISAs and a seroprevalence study*. J Infect Dis; **168** (16): 1549-1553.
- Boixeda, D. (1995a). *Helicobacter pylori: una revolución en la gastroenterología*. Gastroenterol Hepatol; **18** (2): 1-2.
- Boixeda, D., Gisbert, J.P., Martín de Argila, C., Cantón, R., Bermejo, F., García-Plaza, A. (1995b). *¿Existe alguna relación entre la sintomatología digestiva y la infección por H. pylori?* Rev Esp Enferm Dig; **87** (1): 8-14.
- Boixeda, M. (1997). *Infección por Helicobacter pylori en la dispepsia funcional*. En: Mearin, F., editor. Dispepsia funcional. Tan desconocida como frecuente. Barcelona: Doyma; p. 95-111.
- Boncristiano, M., Paccani, S.R., Barone, S., Ulivieri, C., Patrussi, L., Ilver, D., Amedei, A., D'Elis, M.M., Telford, J.L., Baldari, C.T. (2003). *The Helicobacter pylori*

vacuolating toxin inhibits T cell activation by two independent mechanisms. J Exp Med; **198** (12): 1887-1897.

Bosco, J., Biondi, V., Luna, S., Moreno, M., Senra, A. (1998). *Prevalencia de la infección por Helicobacter pylori en dos áreas geográficas con distinta mortalidad por cáncer de estómago.* Rev Esp Enferm Dig; **90** (supl 1): 28.

Brenner, H., Rothenbacher, D., Bode, G., Adler, G. (1997). *Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active Helicobacter pylori infection: cross sectional study.* BMJ; **315** (7121): 1489-1492.

Brenner, H., Rothenbacher, D., Bode, G., Adler, G. (1998). *Parental history of gastric or duodenal ulcer and prevalence of Helicobacter pylori infection in preschool children: population based study.* BMJ; **316** (7132): 665.

Brenner, H., Rothenbacher, D., Bode, G., Dieudonné, P., Adler, G. (1999). *Active infection with Helicobacter pylori in healthy couples.* Epidemiol Infect; **122** (1): 91-95.

Brenner, H., Bode, G., Boeing, H. (2000). *Helicobacter pylori infection among offspring of patients with stomach cancer.* Gastroenterology; **118** (1): 31-35.

Breuer, T., Sudhop, T., Hoch, J., Sauerbruch, T., Malfertheiner, P. (1996). *Prevalence of and risk factors for Helicobacter pylori infection in the western part of Germany.* Eur J Gastroenterol Hepatol; **8** (1): 47-52

Buckley, M.J.M., O'Shea, J., Grace, A., English, L., Keane, C., Hourihan, D., O'Morain, C.A. (1998). *A community-based study of the epidemiology of Helicobacter pylori infection and associated asymptomatic gastroduodenal pathology.* Eur J Gastroenterol Hepatol; **10** (5): 375-379.

Buckley, M., Mitchell, H.M., Bolin, T.D., Khin, M., Flynn, P.J. (2001). *Impact of institutionalisation on prevalence of Helicobacter pylori infection.* Gastroenterology; **120** (5): A735.

Bunn, J.E.G., MacKay, W.G., Thomas, J.E., Reid, D.C., Weaver, L.T. (2002). *Detection of Helicobacter pylori DNA in drinking water biofilms: implications for transmission in early life.* Lett Appl Microbiol; **34** (6): 450-454.

Bunn, J.E., Thomas, J.E., Harding, M., Cowar, W.A., Weaver, L.T. (2003). *Placental acquisition of maternal specific IgG and Helicobacter pylori colonization in infancy.* Helicobacter; **8** (5): 568-572.

Bures, J., Kopacova, M., Koupil, I., Vorisek, V., Rejchrt, S., Beranek, M., Seifert, B., Pozler, O., Zivny, P., Douda, T., Kolesarova, M., Pinter, M., Palicka, V., Holcik, J.; The European Society for Primary Care Gastroenterology. (2006). *Epidemiology of Helicobacter pylori infection in the Czech Republic.* Helicobacter; **11** (1): 56-65.

Caballero, A.M., Sofos, S., Valenzuela, M., Martín, J.L., Casado, F.J., Guilarte, J. (2000). *Epidemiología de la dispepsia en una comunidad del sur de España.*

Prevalencia de la infección por Helicobacter pylori. Rev Esp Enferm Dig; **92** (12): 781-786.

Cacciarelli, A.G., Marano, B.J., Gualtieri, N.M., Zuretti, A.R., Torres, R.A., Starpoli, A. A., Robilotti, J.G. (1996). *Lower Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease prevalence in patients with AIDS and suppressed CD4 counts*. Am J Gastroenterol; **9** (19): 1783-1784.

Cadranel, S., Corvaglia, L., Bontems, P. (1998). *Detection of Helicobacter pylori infection in children with a standardized and simplified ¹³C-urea breath test*. J Pediatr Gastroenterol Nutr; **27** (3): 275-280.

Calvet, X., Quesada, M., Sanfeliu, I., Montserrat, A., Brullet, E., Real, J., Segura, F., Campo, R. (2003). *Evaluación de un test rápido (Immunocard Stat HpSA) para la determinación de Helicobacter pylori en heces*. Gastroenterol Hepatol; **26** (11): 531-534.

Calvet, X. (2005). *Tratamiento erradicador de Helicobacter pylori en la enfermedad no ulcerosa*. Gastroenterol Hepatol, **28** (1): 40-46.

Correa, P., Haenszel, W., Cuello, C., Tannenbaum, S., Archer, M. (1975). *A model for gastric cancer epidemiology*. The Lancet; **2**: 58-59.

Correa, P. (1992). *Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process- First American Cancer Society Award Lecture on cancer epidemiology and prevention*. Cancer Res; **52**: 6735-6740.

Canete, A., Abunají, Y., Álvarez-Calatayud, G., DeVicente, M., González-Holguera, J.A., Leralta, M., Pajares, J.M., Gisbert, J.P. (2003). *Breath test using a single 50-mg dose of ¹³C-urea to detect Helicobacter pylori infection in children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr; **36**: 105-111.

Cantón, R., Boixeda, D., de Rafael, L., Baquero, F. (1995). *Factores de virulencia y mecanismos de patogenicidad de Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol; **18** (supl 2): 15-22.

Carbone, M., Mangeri, T.L., Gugliandolo, C., La Camera, E., Biondo, C., Fera, M.T. (2005). *Occurrence of Helicobacter pylori DNA in the coastal environment of southern Italy (straits of Messina)*. J Appl Microbiol; **98** (3): 768-774.

Carballo, F., Martínez, C., Aldeguez, M., García, A., Domínguez, E., Malfertheiner, P., de la Morena, J. (1995). *Infección por Helicobacter pylori en Guadalajara: prevalencia y factores asociados*. Rev Esp Enferm Dig; **87** (supl 1): 7.

Cardenas, V.M., Graham, D.Y. (2005). *Smoking and Helicobacter pylori infection in a sample of U.S. adults*. Epidemiology; **16** (4): 586-590.

Carpintero, P.M., Santander, C., Hermida, C., Cedenilla, A.G., Carrasco, E., Jiménez, I., Rubio, C., Grávalos, R.J., Pajares, J.M. (1994). *Sensibilidad de tres test serológicos*

comercializados para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig; **85** (supl 1): 28.

Carpintero, P., Pérez, J.I., Jiménez, I., Pajares, J.M. (1995). *Diagnóstico no invasivo de la infección por Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol; **18** (supl 2): 69-75.

Castellot, A., Santana, E., Orengo, J.C., Peña, L., Santana, M., Sierra, A., Marrero, J.M. (2001). *Seroprevalencia de la infección por Helicobacter pylori en la Islas Canarias*. Rev Esp Enferm Dig; **93** (supl 1): 153.

Chan, W.Y., Hui, P.K., Leung, K.M., Thomas, T.M. (1992). *Modes of Helicobacter pylori colonization and gastric epithelial damage*. Histopathology; **21** (6): 521-528.

Chang, F.L.K., Chung, S.C.S., Suen, B.Y., Lee, Y.T., Leung, W.K., Leung, V.K.S., Wu, J.C.Y., Lau, J. Y.W., Hui, Y., Lai, M.S., Chang, H.L.Y., Sung, J.J.Y. (2001). *Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen*. N Engl J Med; **344** (13): 967-973.

Chan, F.L.K. *Helicobacter pylori*, NSAIDs and gastrointestinal haemorrhage. (2002). Eur J Gastroenterol Hepatol; **14** (1): 1-3.

Chisholm, S.A., Owen, R.J., Teare, E.L., Anjum, F.H., Lewi, H. (2000). *PCR-based detection of Helicobacter spp. in bladder biopsies: a novel risk factor for patients with chronic interstitial cystitis?* Gut; **47**: A90.

Chow, T.F.K., Lambert, J.R., Wahlqvist, M.L., Hage, B.H.H. (1992). *The influence of chopstick culture on the epidemiology of Helicobacter pylori- a study of two representative populations in Melbourne*. Gastroenterology; **92** (3): A605.

Cilla, G., Pérez-Trallero, E., García-Bengoechea, M., Marimón, J.M., Arenas, J.I. (1997). *Helicobacter pylori infection: a seroepidemiological study in Guipúzcoa, Basque Country, Spain*. Eur J Epidemiol; **13**: 945-949.

Clyne, M., Dolan, B., Reeves, E.P. (2007). *Bacterial factors that mediate colonization of the stomach and virulence of Helicobacter pylori*. FEMS Microbiol Lett; **268** (2): 135-143.

Correa, P., Haenszel, W., Cuello, C., Tannenbaum, S, Archer, M. (1975). *A model for gastric cancer epidemiology*. The Lancet; **2**: 58-59.

Covacci, A., Telford, J.L., Del Giudice, G., Parsonnet, J., Rappuoli, R. (1999). *Helicobacter pylori virulence and genetic geography*. Science; **284** (5418): 1328-1333.

Cover, T.L. (1997a). *Commentary: Helicobacter pylori transmission, host factors, and bacterial factors*. Gastroenterology; **113** (supl 1): S29-S30.

Cover, T.L. (1997b). *Genetic diversity in Helicobacter pylori*. Helicobacter; **2** (2): 108-109.

- Cover, T.L., Krishna, U.S., Israel, D.A., Peek, R.M. Jr. (2003). *Induction of gastric epithelial cell apoptosis by Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin*. Cancer Res; **1** (63): 951-957.
- Cronmiller, JR., Nelson, D.K., Jackson, D.K., Kim, C.H. (1999). *Efficacy of conventional endoscopic disinfection and sterilization methods against Helicobacter pylori contamination*. Helicobacter; **4** (3): 198-203.
- Cullen, D.J.E., Collins, B.J., Christiansen, K.J., Epis, J., Warren, J.R., Surveyor, I., Cullen, K.J. (1993). *When is Helicobacter pylori acquired?* Gut; **34**: 1681-1682.
- Cutler, A.F., Havstad, S., Ma, C.E., Blaser, M.J., Perez-Perez, G., Schubert, T.T. (1995). *Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose Helicobacter pylori infection*. Gastroenterology; **109** (1): 136-141.
- de Bernard, M., Cappon, A., Pancotto, L., Ruggiero, P., Rivera, J., Del Giudice, G., Montecucco, M. (2005). *The Helicobacter pylori VacA cytotoxin activates RBL-2H3 cells by inducing cytosolic calcium oscillations*. Cell Microbiol; **7** (2): 191-198.
- Delluva, A.M., Markley, K., Devies, R.E. (1968). *The absence of gastric urease in germ-free animals*. Biochim Biophys Acta; **151**: 646-650.
- Deltre, M., de Koster, E. (2000). *How come I've got it? (A review of Helicobacter pylori transmission)*. Eur J Gastroenterol Hepatol; **12** (5): 479-482.
- Demirturk, L., Yazgan, Y., Tarcin, O., Ozel, M., Diler, M., Oncul, O., Yildirim, S. (2003). *Does N-acetyl cystein affect the sensitivity and specificity of Helicobacter pylori stool antigen test?* Helicobacter; **8** (2): 120-123.
- Dent, J.C., McNulty, C.A.M., Uff, J.C. (1987). *Spiral organisms in the gastric antrum*. The Lancet; **2**: 96.
- de Rafael, L., Mir, N., Valdezate, S., Cantón, R. (1995). *Helicobacter pylori: aspectos microbiológicos*. Gastroenterol Hepatol; **18** (supl 2): 3-14.
- Desai, H.G., Gill, H.H., Shankaran, K., Metha, P.R., Prabhu, S.R. (1991). *Dental plaque: a permanent reservoir of Helicobacter pylori*. Scand J Gastroenterol; **26**: 1205-8.
- Dhar, S.K., Soni, R.K., Das, B.K., Mukhopadhyay, G. (2003). *Molecular mechanism of action of major Helicobacter pylori virulence factors*. Mol Cell Bio; **253**: 207-215.
- Doglioni, C., Wotherspoon, A.C., Noschini, A., De Boni, M., Isaacson, P.G. (1992). *High incidence of primary gastric lymphoma in north eastern Italy*. The Lancet; **339**: 834-835.
- Domingo, D., Alarcón, T., Sanz, J.C., Villar, H., Hernández, M., Sánchez, J., López-Brea, M. (1999). *Estudio del gen de la adhesina de Helicobacter pylori: relación con la*

procedencia de los aislamientos y la enfermedad asociada.. Enferm Infecc Microbiol Clin; **17** (7): 342-346.

Domingo-Salvany, A., Regidor, E., Alonso, J., Álvarez-Dardel, C., Borrell, C., Doz, F., Gasulla, G., Rosell, M., Montasell, M., Rodríguez, J., Doz, F. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. (2000). *Una propuesta de medida de la clase social*. Atención Primaria; **25** (5): 350-363.

Dominguez-Muñoz, J.E., Leodolter, A., Sauerbruch, T., Malfertheiner, P. (1997). *A citric acid solution is an optimal test drink in the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection*. Gut; **40** (4): 459-462.

Dore, M.P., Malaty, H.M., Fanciulli, G., Bilotta, M., Maida, A., Realdi, G. (1997). *Geographical association of Helicobacter pylori infection among children in Italy*. Gastroenterology **109** (4); A105.

Dore, M.P., Bilotta, M., Vaira, D., Manca, A., Massarelli, G., Leandro, G., Atzei, A. (1999a). *High prevalence of Helicobacter infection in shepherds*. Dig Dis Sci; **44** (6): 1161-1164.

Dore, M.P., Sepulveda, A.R., Osato, M.S., Realdi, G., Graham, D. (1999b). *Helicobacter pylori in sheep milk*. The Lancet; **354**: 132.

Dore, M.P., Sepulveda, A.R., El-Zimaity, H., Yamaoka, Y., Osato, M.S., Mototsugu, K., Nieddu, A.M., Realdi, G., Graham, D.Y. (2001). *Isolation of Helicobacter pylori from sheep. Implications for transmission to humans*. Am J Gastroenterol; **96** (5): 1396-1401.

Dowset, S.A., Archila, L., Segreto, V.A., González, C.R., Silva, A., Vastola, K.A., Bartizek, R.D., Kowolik, M.J. (1999). *Helicobacter pylori infection in indigenous families of Central América: serostatus and oral and fingernail carriage*. J Clin Microbiol; **37** (8): 2456- 2460.

Drumm, B., Pérez-Pérez, G.I., Blaser, M.I., Sherman, P.M. (1990). *Intrafamilial clustering of Helicobacter pylori infection*. N Engl J Med; **322** (6): 359-363.

DuBois, S., Kearney, D.J. (2005). *Iron-deficiency anemia and Helicobacter pylori infection: a review of the evidence*. Am J Gastroenterol; **100** (2): 453-459.

Dubreuil, J.D., Del Giudice, G., Rappuoli, R. (2002). *Helicobacter pylori interactions with host serum and extracellular matrix proteins: potencial role in the infectious process*. Microbiol Mol Biol Rev; **66** (4): 617-629.

Dwyer, B., Nanxiong, S., Kaldor, J., Tee, W., Lambert, J., Luppino, M., Flannery, G. (1988a). *Antibody response to Campylobacter pylori in an ethnic group lacking peptic ulceration*. Scand J Infect Dis; **20**: 63-68.

Dwyer, B., Kaldor, J., Tee, W., Marakowski, E., Raios, K. (1988b). *Antibody response to Campylobacter pylori in diverse ethnic groups*. Scand J Infect Dis; **20**: 349-350.

- Edit, S., Stolte, M., Fisher, R. (1994). *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol*; **47**: 436-439.
- Eggers, R.H., Kulp, A., Tegeler, R., Lüdtke, F.E., Lepsien, G., Meyer, B., Bauer, F.E. (1990). *A methodological analysis of the ^{13}C -urea breath test for detection of Helicobacter pylori infections: high sensitivity and specificity within 30 min using 75 mg of ^{13}C -urea*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; **2** (6): 437-444.
- Elizalde, J.I., Panés, J. (1998). *Nuevos conceptos sobre los mecanismos patogénicos de la infección por Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*; **21** (supl 1): 2-7.
- Elizalde, J.I. (2004). *Helicobacter pylori y enfermedades relacionadas. Patogenia de la infección por Helicobacter pylori*. *GH continuada*; **3** (6): 256-261.
- Ernst, P.B., Crowe, S.E., Reyes, V.E. (1997). *How does Helicobacter pylori cause mucosal damage? The inflammatory response*. *Gastroenterology*; **113** (6): S35-S42.
- Ernst, P.B., Peura, D.A., Crowe, S.E. (2006). *The translation of Helicobacter pylori basic research to patient care*. *Gastroenterology*; **130** (1): 188-206.
- EUROGAST Study Group. (1993a). *An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer*. *The Lancet*; **341**: 1359-1362.
- EUROGAST Study Group (1993b). *Epidemiology of, and risk factors for, Helicobacter pylori infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations*. *Gut*; **34**: 1672-1676.
- Everhart, J.E., Kruszon-Moran, D., Perez-Perez, G.I., Tralka, T.S., McQuillan, G. (2000a). *Seroprevalence and ethnic differences in Helicobacter pylori infection among adults in the United States*. *J Infect Dis*; **181**: 1359-1363.
- Everhart, J.E. (2000b). *Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*; **29** (3): 559-578.
- Fall, C.H.D., Goggin, P.M., Hawtin, P., Fine, D., Duggleby, S. (1997). *Growth in infancy, infant feeding, childhood living conditions, and Helicobacter pylori infection at age 70*. *Arch Dis Child*; **77** (4): 310-314.
- Fan, X.G., Chua, A., Li, T.G., Zeng, Q.S. (1998). *Survival of Helicobacter pylori in milk and tap water*. *J Gastroenterol Hepatol*; **13**: 1096-1098.
- Fantry, G.T., Zheng, Q.X., James, S.P. (1995). *Conventional cleaning and disinfection techniques eliminate the risk of endoscopic transmission of Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*; **90** (2): 227-232.
- Farinha, P., Gascoyne, R.D. (2005). *Helicobacter pylori and MALT lymphoma*. *Gastroenterology*; **128** (6): 1579-1605.

Farrell, S., Milliken, I., Doherty, G.M., Murphy, J.L., Wootton, S.A., McCallion, W.A. (2004). *Total family unit Helicobacter pylori eradication and pediatric re-infection rates*. *Helicobacter*; **9** (4): 285-288.

Farrell, S., Doherty, G.M., Milliken, I., Shield, M.D., McCallion, W.A. (2005). *Risk factors for Helicobacter pylori infection in children: an examination of the role played by intrafamilial bed sharing*. *Pediatr Infect J*; **24** (2): 149-152.

Fawcett, J.P., Shaw, J.P., Cockburn, M., Brooke, M., Barbezat, G.O. (1996). *Seroprevalence of Helicobacter pylori in a birth cohort of 21-year-old New Zealanders*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; **8** (4): 365-369.

Feu, F. (1998). *Helicobacter pylori y linfoma gástrico tipo MALT: ¿erradicar la infección es suficiente?*. *Gastroenterol Hepatol*; **21** (supl 1): 40-44.

Ferguson, D.A., Li, C., Patel, N.R., Mayberry, W.R., Chi, D.S., Thomas, E. (1993). *Isolation of Helicobacter pylori from saliva*. *J Clin Microbiol*; **31** (10): 2802-2804.

Feydt-Schmidt, A., Kindermann, A., Konstantopoulus, N., Demmelmair, H., Ballauff, A., Findeisen, A., Koletzko, S. (2002). *Reinfection rate in children after successful Helicobacter pylori eradication*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; **14** (10): 1119-1213.

Fichman, S., Niv, Y. (2004). *Histological changes in the gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; **16**: 1183-1188.

Fiedorek, S.C., Malaty, H.M., Evans, D.L., Pumphrey, C.L., Casteel, H.B., Evans, D.J., Graham, D.Y. (1991). *Factors influencing the epidemiology of Helicobacter pylori infection in children*. *Pediatrics*; **88** (3): 578-582.

Figura, N. (1996). *Mouth-to-mouth resuscitation and Helicobacter pylori infection*. *The Lancet*; **347**: 1342.

Fitzgerald, O., Murphy, P. (1950). *Studies on the physiological chemistry and clinical significance of urease and urea with special reference to the stomach*. *Ir J Med Sci*; **292**: 97-159.

Flynn, P.J., Mitchell, H.M., Khin, M., Buckley, M., Bolin, T.D. (2001). *Epidemiology of Helicobacter pylori in Myanmar*. *Gastroenterology*; **120** (5): A735.

Forman, D., Newell, D.G., Fullerton, F., Yarnell, J.W., Stacy, A.R., Wald, N., Sitas, F. (1991). *Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation*. *BMJ*; **302**: 1302-1305.

Forné, M. (2001). *Úlcera duodenal y Helicobacter pylori*. En: Boixeda de Miquel, D., Martín de Argila, C., editores. *Infección por Helicobacter pylori ¿más allá del límite?*. Vol 1. 2ª ed. Barcelona: Prous Science; p. 177-192.

- Fox, J.G., Blanco, M.C., Yan, L., Shamas, B., Polidoro, D., Dowhirst, P.E., Paster, D.J. (1993). *Role of gastric pH in isolation of Helicobacter mustelae from the feces of ferrets*. Gastroenterology 1993, **104** (1): 86-92.
- Fox, J.G. (1995). *Non-human reservoirs of Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther; **9** (suppl 2): 93-103.
- Fox, J.G., Dewhirst, F.E., Shen, Z., Feng, Y., Taylor, N.S., Paster, B.J., Ericson, R.L., Lau, C.N., Correa, P., Araya, J.C., Roa, I. (1998). *Hepatic Helicobacter species identified in bile and gallbladder tissue from chileans with chronic cholecystitis*. Gastroenterology; **114** (4): 755-763.
- Fox, J.G., Taylor, N.S., Howe, S., Tidd, M., Xu, S., Paster, B.J., Dewhirst, F.E. (2006). *Helicobacter anseris sp. nov. and Helicobacter brantae sp. nov., isolated from feces of resident Canada geese in the greater Boston area*. Appl Environ Microbiol; **72** (7): 4633-4637.
- Franchini, M., Veneri, D. (2006). *Helicobacter pylori associated immune thrombocytopenia*. Platelets; **17** (2): 71-77.
- Freedberg, A.S., Barron, L.E. (1940). *The presence of spirochetes in human gastric mucosa*. Am J Dig Dis; **7** (10): 443-445.
- Friis, L., Engstrand, L., Edling, C. (1996). *Prevalence of Helicobacter pylori infection among sewage workers*. Scand J Work Environ Health; **22** (5): 364-368.
- Fujikawa, A., Shirasaka, D., Yamamoto, S., Ota, H., Yahiro, K., Shintani, T., Wada, A., Aoyama, N., Hirayama, T., Fukamachi, H., Noda, M. (2003). *Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of Helicobacter pylori*. Nat Genet; **33** (3): 375-381.
- Fujisawa, T., Kumagai, T., Akamatsu, T., Kiyosawa, K., Matsunaga, Y. (1999). *Changes in seroepidemiological pattern of Helicobacter pylori and Hepatitis A virus over the last 20 years in Japan*. Am J Gastroenterol; **94** (8): 2094-2099.
- García, R., Santander, C., Fernández, M., Mateos, J.M., Grávalos, R.G., Pajares, J.M. (1996). *Tasa de reinfección anual en pacientes erradicados con úlcera péptica complicada en nuestro medio*. Rev Esp Enferm Dig; **88** (supl 1): 77.
- Garrido, A., Lepe, J., Guerrero, F., Perianes, C. (2003). *Helicobacter pylori y enfermedad por reflujo gastroesofágico*. Rev Esp Enferm Dig; **95** (11): 785-787.
- Garrity, G.M., Bell, J.A., Lilburn, T. (2005). *Familia II. Helicobacteraceae*. En: Brenner, D.J., Krieg, N.R., Staley, J.T., Garrity, G.M. editores. Bergey's manual of systematic bacteriology. Vol II. 2ª ed. The Proteobacteria. Part C. The Alpha-, Beta-, Delta-, and Epsilonproteobacteria. Nueva York: Springer; p. 1168.

Gasbarrini, G., Pretolani, S., Bonvicini, F., Gatto, M.R.A., Tonelli, E., Megraud, F., Mayo, K., Ghironzi, G., Giulianelli, G., Grassi, M. (1995). *A population based study of Helicobacter pylori infection in a European country: the San Marino Study. Relations with gastrointestinal diseases.* Gut; **36**: 838-844.

Gasbarrini, A., Anti, M., Franceschi, F., Armuzzi, A., Cotichini, R., Ojetti, V., Candelli, M., Lippi, M.E., Paolucci, M., Cicconi, V., Cammarota, G., Danese, S., Silveri, N.G., Catananti, C., Pola, P., Stroffolini, T., Gasbarrini, G. (2001). *Prevalence of and risk factors for Helicobacter pylori infection among healthcare workers at a teaching hospital in Rome: the Catholic University Epidemiological Study.* Eur J Gastroenterol Hepatol; **13** (2): 185-189.

Gatta, L., Vakil, N., Ricci, C., Osborn, J.F., Tampieri, A., Perna, F., Miglioli, M., Vaira, D. (2003). *A rapid, low-dose, 13C-urea tablet for the detection of Helicobacter pylori infection before and after treatment.* Aliment Pharmacol Ther; **17** (6): 793-798.

Gatta, L., Ricci, C., Tampieri, A., Osborn, J.F., Perna, F., Bernabucci, V., Vaira, D. (2006). *Accuracy of breath tests using low doses of 13C-urea to diagnose Helicobacter pylori infection: a randomised controlled trial.* Gut; **55** (4): 457-462.

Gause-Nilsson, I., Gnarpe, H., Gnarpe, J., Lundborg, P., Steen, B. (1998). *Helicobacter pylori serology in elderly people: a 21-year cohort comparison in 70-year-olds and 20-year longitudinal population study in 70-90-year-olds.* Age and Aging; **27**: 433-436.

Genta, R.M. (1997). *Helicobacter pylori, inflammation, mucosal damage, and apoptosis: pathogenesis and definition of gastric atrophy.* Gastroenterology; **113** (6): S51-S55.

Georgopoulos, S.D., Mentis, A.F., Spiliadis, C.A., Tzouvelekis, L.S., Tzelepi, E., Moshopoulos, A., Skandalis, N. (1996). *Helicobacter pylori infection in spouses of patients with duodenal ulcers and comparison of ribosomal RNA gene patterns.* Gut; **39**: 634-638.

Gisbert, J.P., Boixeda, D., Martín de Argila, C. (1995). *Infección por Helicobacter pylori y úlcera péptica.* Gastroenterol Hepatol; **18** (supl 2): 44-52.

Gisbert, J.P., Boixeda, D., Martín de Argila, C., Bermejo, F., Redondo, C., García A., Sanz, E. (1996a). *Duodenitis erosiva e infección por Helicobacter pylori: respuesta al tratamiento erradicador con omeprazol, amoxicilina y claritromicina.* Rev Esp Enferm Dig; **88** (supl 1): 69.

Gisbert, J.P., Boixeda, D., Redondo, C., Álvarez-Baleriola, I., Jiménez, I., Pérez, J.I., Pajares, J.M. (1996b). *Prueba del aliento para el diagnóstico de infección por Helicobacter pylori: concordancia con los métodos histológicos y correlación con las lesiones anatomopatológicas de la mucosa gástrica.* Rev Esp Enferm Dig; **88** (4): 259-264.

Gisbert, J.P., Boixeda, D., Martín De Argila, C., Barba, M., Bermejo, F., García, A., Jimenez, I., Pajares, J.M. (1997). *Seguimiento a largo plazo tras la erradicación de*

Helicobacter pylori: incidencia de reinfecciones y evolución de los valores de la prueba de aliento. Rev Esp Enferm Dig; **89** (supl 1): 63-64.

Gisbert, J.P. (2000). *Revisión crítica de los métodos diagnósticos de infección por Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol; **23**: 135-143.

Gisbert, J.P., Pajares, J.M. (2001a). *Resistencia de Helicobacter pylori al metronidazol y a la claritromicina en España. Una revisión sistemática*. Med Clin; **116**: 111-116.

Gisbert, J.P., Pajares, J.M. (2001b). *Diagnosis of Helicobacter pylori infection by stool antigen determination: a systematic review*. Am J Gastroenterol; **96** (10): 2829-2838.

Gisbert, J.P., García, I., Boixeda, D., Barba, M., Cantón, R., García, A., Pajares, J.M. (2002). *Role of partner's infection in reinfection after Helicobacter pylori eradication*. Eur J Gastroenterol Hepatol; **14** (8): 865-871.

Gisbert, J.P., Ducons, J., Gomollón, F., Domínguez-Muñoz, J.E., Borda, F., Miño, G., Jiménez, I., Vázquez, M.A., Santolaria, S., Gallego, S., Iglesias, J., Pastor, G., Hervás, A., Pajares, J.M. (2003a). *Validación de la prueba del aliento con ¹³C-urea para el diagnóstico inicial de la infección por Helicobacter pylori y la confirmación de su erradicación tras el tratamiento*. Rev Esp Enferm Dig; **95** (2): 115-120.

Gisbert, J.P., Gomollón, F., Domínguez-Muñoz, J.E., Borda, F., Jiménez, I., Vázquez, M.A., Gallego, S., Iglesias, J., Pastor, G., Pajares, J.M. (2003b). *Comparación entre dos pruebas de aliento con ¹³C urea para el diagnóstico de la infección por Helicobacter pylori: espectrometría de masas frente a infrarrojos*. Gastroenterol Hepatol; **26** (3): 141-146.

Gisbert, J.P. (2005a). *Prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica mediante la erradicación de Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol; **28** (9): 567-575.

Gisbert, J.P., Pajares, J.M. (2005b). *¹³C-urea breath test in the management of Helicobacter pylori infection*. Dig Liver Dis; **37** (12): 899-906.

Gisbert, J.P., Trapero, M., Pajares, J.M. (2005c). *Evaluation of 3 different tests for the detection of stool antigens to confirm Helicobacter pylori eradication after treatment. A pilot study*. Gastroenterol Hepatol; **28** (10): 615-618.

Gisbert, J.P. (2005d). *The recurrence of Helicobacter pylori infection: incidence and variables influencing it. A critical review*. Am J Gastroenterol; **100** (9): 2083-2099.

Gisbert, J.P., Olivares, D., Jiménez, I., Pajares, J.M. (2006a). *Long-term follow-up of ¹³C-urea breath test results after Helicobacter pylori eradication: frequency and significance of borderline delta ¹³CO₂ values*. Aliment Pharmacol Ther; **23** (2): 275-280.

Gisbert, J.P., Olivares, D., Jiménez, I., Pajares, J.M. (2006b). *Is there any correlation between (13)C-urea breath test values and response to first-line and rescue Helicobacter pylori eradication therapies?* Dig Liver Dis; **38** (4): 254-259.

Gisbert, J.P., Luna, M., Gómez, B., Herrerías, J.M., Monés, J., Castro-Fernández, M., Sánchez-Pobre, P., Cosme, A., Olivares, D., Pajares, J.M. (2006c). *Recurrence of Helicobacter pylori infection after several eradication therapies: long-term follow-up of 1000 patients.* Aliment Pharmacol Ther; **23** (6): 713-716.

Gisbert, J.P., Esteban, C., Jiménez, I., Moreno-Otero, R. (2007). *(13)C-urea Breath Test during hospitalization for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in peptic ulcer bleeding.* Helicobacter; **12** (3): 231-237.

Glupczynski, Y., Bourdeaux, L., Verhas, M., DePerez, C., DeVos, D., Devreker, T. (1992). *Use of a urea breath test versus invasive methods to determine the prevalence of Helicobacter pylori in Zaire.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis; **11** (4): 322-327.

Go, M.F. (1997). *What are the host factors that place an individual at risk for Helicobacter pylori associated disease?* Gastroenterology; **113** (6): S15-S20.

Go, M.F. (2002). *Review article: natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection.* Aliment Pharmacol Ther; **16** (suppl 1): 3-15.

Goggin, N., Rowland, M., Imrie, C. (1998). *Effect of Helicobacter pylori eradication on the natural history of duodenal ulcer disease.* Arch Dis Child; **79**: 502-505.

Gomollón, F., Ducons, J., Santolaria, S., Lera, I., Simón, M.A. (2002). *Urea breath test is an excellent test in real practice: results of a prospective comparative study.* Gastroenterology; **122** (4): A208.

González, J.A., Gómez, C., García-Cano, J., Nieto, J., Morillas, J., Pérez, J.I., Redondo, E., Pérez, G., Pérez, A., Val, J. (2003). *Infección por Helicobacter pylori en población sana en la provincia de Cuenca.* Rev Esp Enferm Dig; **95** (supl 1): 52.

González-Cuevas, A., Juncosa, T., Jené, M., Varea, V., Gené, A., Muñoz, C., Latorre, C. (2001). *Infecciones por Helicobacter pylori: detección de antígeno en muestras fecales.* Enferm Infecc Microbiol Clin; **19**: 49-52.

Goodman, K.J., Correa, P. (1995). *The transmission of Helicobacter pylori. A critical review of the evidence.* Int J Epidemiol; **24** (5): 875-887.

Goodman, K., Correa, P. (2000). *Transmission of Helicobacter pylori among siblings.* The Lancet; **355**: 358-362.

Goodwin, C.S., Armstrong, J.A., Chilvers, T., Peters, M., Collins, M.D., Sly, L., McConell, W., Harper, W.E.S. (1989). *Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori com. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov., respectively.* Int J Syst Bacteriol; **39**: 397-495.

Goodwin, C.S., Worsley, B.W. (1993). *Microbiology of Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am; **22** (1): 5-19.

Goto, T., Haruma, K., Kamata, T., Mihara, M., Kiyohira, K., Ito, M., Kawaguchi, H., Yoshihara, M., Sumii, K., Kajiyama, G. (1996). *Marked decrease of Helicobacter pylori infection in asymptomatic children in Japan*. Gut; **39** (suppl 2): A81.

Graham, D.Y., Klein, P.D., Evans, D.J., Evans, D.G., Alpert, L.C., Opekun, A.R., Boutton, T.W. (1987). *Campylobacter pylori detected non-invasively by the ¹³C-urea breath test*. The Lancet; i: 1174-1177.

Graham, D.Y., Malaty, H.M., Evans, D.G., Evans, D.J., Klein, P.D., Adam, E. (1991a). *Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States*. Gastroenterology; **100** (6): 1495-1501.

Graham, D.Y., Adam, E., Reddy, G.T., Agarwal, J.P., Agarwal, R., Evans, D.J., Malaty, H.M., Evans, D.G. (1991b). *Seroepidemiology of Helicobacter infection in India. Comparison of developing and developed countries*. Dig Dis Sci; **36** (8): 1084-1088.

Graham, D.Y. (1998). *Visión general de la infección por Helicobacter pylori: historia, epidemiología, enfermedad y futuro*. En: Pajares García, J.M., Correa, P., Pérez, Pérez, G.I., editores. *Infección por Helicobacter pylori en lesiones gastroduodenales. La segunda década*. Barcelona: Prous Science; p. 3-15.

Graham, D.Y. (2003). *The changing epidemiology of GERD: geography and Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol; **98** (7): 1462-1470.

Graham, D.Y., Kudo, M., Reddy, R., Opekun, A.R. (2005). *Practical rapid, minimally invasive reliable nonendoscopic method to obtain Helicobacter pylori for culture*. Helicobacter **10** (1): 1-3.

Granström, M., Tindberg, Y., Blennow, M. (1997). *Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age*. J Clin Microbiol; **35** (2): 468-470.

Grino, P., Pascual, S., Such, J., Casellas, J.A., Niveiro, M., Andreu, M., Saez, J., Aparicio, J.R., Grino, E., Company, L., Laveda, R., Pérez-Mateo, M. (2003). *Comparison of stool immunoassay with standard methods for detection of Helicobacter pylori infection in patients with upper-gastrointestinal bleeding of peptic origin*. Eur J Gastroenterol Hepatol; **15** (5): 525-529.

Grübel, P., Hoffman, J.S., Chong, F.K., Burstein, N.A., Mepani, C., Cave, D.R. (1997). *Vector potencial of houseflies (Musca domestica) for Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol; **35** (6): 1300-1303.

Guell, M., Artigau, E., Esteve, V., Sanchez-Delgado, J., Junquera, F., Calvet, X. (2006). *Usefulness of a delayed test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcer*. Aliment Pharmacol Ther; **23** (1): 53-59.

Hammermeister, I., Janus, G., Schamarovski, F., Rudolf, M., Jacobs, E., Kist, M. (1992). *Elevated risk of Helicobacter pylori infection in submarine crews*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; **11**: 9-14.

Handt, L.K., Fox, J.G., Dewhirst, F.E., Fraser, G.J., Paster, B.J., Yan, L.L., Rozmiarek, H., Rufo, R., Stalis, I.H. (1994). *Helicobacter pylori isolated from de domestica cat: public health implications*. Infect Immun; **62** (6): 2367-2374.

Harris, A.W., Douds, A., Meurisse, E.V., Dennis, M., Chambers, S., Gould, S. (1995). *Seroprevalence of Helicobacter pylori in residents of a hospital for people with severe learning difficulties*. Eur J Gastroenterol Hepatol; **7** (1): 21-23.

Hawkey, C.J., Tulassay, Z., Szczepanski, L., van Rensburg, C.J., Filipowicz-Sosnowka, A., Lanas, A., Waon, C.M., Peacock, R.A., Gillon, K.R.W. (1998). *Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study*. The Lancet; **352**: 1016-1021.

Hegedus, O., Rydén, J., Rehnberg, A.S., Nilsson, S., Hellström, P.M. (2002). *Validated accuracy of a novel urea breath test for rapid Helicobacter pylori detection and in-office analysis*. Eur J Gastroenterol Hepatol; **14** (5): 513-520.

Henriksson, K., Uribe, A., Sandstedt, B., Nord, C.E. (1993). *Helicobacter pylori infection, ABO blood group, and effect of misoprostol on gastroduodenal mucosa in NSAID-treated patients with reumathoid arthritis*. Dig Dis Sci; **38** (9): 1688-1696.

Heuberger, F., Pantoflickova, D., Gassner, M., Oneta, C., Grehn, M., Blum, A.L., Dorta, G. (2003). *Helicobacter pylori in Swiss adolescents: prevalence and risk factors*. Eur J Gastroenterol Hepatol; **15** (2): 179-183.

Hirschl, A.M. (1998). *Microbiología de Helicobacter pylori: aspectos generales, diagnóstico y resistencia*. En: Pajares García, J.M., Correa, P., Pérez, G.I., editores. *Infección por Helicobacter pylori en lesiones gastroduodenales. La segunda década*. Barcelona: Prous Science; p. 17-38.

Hoang, T.T., Bengtsson, C., Phung, D.C., Sorberg, M., Granstrom, M. (2005). *Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in urban and rural Vietnam*. Clin Diagn Lab Immunol; **12** (1): 81-85.

Hoang, TT., Rehnberg, A.S., Wheeldon, T.U., Bengtsson, C., Phung, D.C., Befrits, R., Sorberg, M., Granstrom, M. (2006). *Comparison of the performance of serological kits for Helicobacter pylori infection with European and Asian study populations*. Clin Microbiol Infect; **12** (11): 1112-1117.

Holcombe, C., Omotara, B.A., Eldrige, J., Jones, D.M. (1992). *H. pylori, the most common bacterial infection in Africa: a random serological study*. Am J Gastroenterol; **87** (1): 28-30.

Höök-Nikanne. (1991). *Effect of alcohol consumption on the risk of Helicobacter pylori infection*. Digestión; **50**: 92-98.

Hopkins, R.J., Russell, R.G., O'Donnoghue, J.M., Wasserman, S.S., Lefkowitz, A., Morris, J.G. (1990). *Seroprevalence of Helicobacter pylori in Seventh-Day Adventists and other groups in Maryland*. Arch Intern Med; **150**: 2347-2348.

Hopkins, R.J., Vial, P.A., Ferreccio, C., Ovalle, J., Prado, P., Sotomayor, V., Russell, R.G., Wasserman, S.S., Morris, J.G. (1993). *Seroprevalence of Helicobacter pylori in Chile: vegetables may serve as one route of transmission*. J Infect Dis; **168**: 222-226.

Hopkins, R.J., Girardi, L.S., Turny, E.A. (1996). *Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review*. Gastroenterology; **110** (4): 1244-1252.

Houghton, J., Stoicov, C., Nomura, S., Rogers, A.B., Carlson J., Li, H., Cai, X., Fox, J.G., Goldenring, J.G., Wang, T.C. (2004). *Gastric cancer originating from bone marrow derived cells*. Science; **306**: 1568-1571.

Houghton, J., Wang, T.C. (2005). *Helicobacter pylori and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers*. Gastroenterology; **128** (6): 1567-1578.

Howden, C.W., Hunt, R.H. (1998). *Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection*. Am J Gastroenterol; **93** (12): 2330-2337.

Hsu, P.I., Hwang, I., Cittelly, D., Lai, K.H., El-Zimaity, H.M.T., Gutierrez, O., Kim, J.G., Osato, M.S., Graham, D.Y., Yamaoka, Y. (2002). *Clinical presentation in relation to diversity within the Helicobacter pylori cag pathogenicity island*. Am J Gastroenterol; **97** (9): 2231-2238.

Hua, J., Birac, C., Xia, H., O'Morain, C., Glupczynski, Y., Burette, A., Lamouliatte, H., Mégraud, F. (1994). *Differentiation of recrudescence and reinfection during relapse of Helicobacter pylori infection*. Am J Gastroenterol; **89** (8): 1295.

Huang, J., Subbaramiah, S., Hunt, R. (2002). *Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis*. The Lancet; **359**: 14-22.

Hulten, K., Han, S.W., Enroth, H., Klein, P.D., Opekun, A.R., Gilman, R.H., Evans, D.G., Engstrand, L., Graham D.Y., El-Zaatari, F.A.K. (1996). *Helicobacter pylori in the drinking water in Peru*. Gastroenterology; **110** (4): 1031-1035.

Hussell, T., Isaacson, P.G., Crabtree, J.E., Spencer, J. (1993a). *The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori*. The Lancet; **342**: 571-574.

Hussell, T., Isaacson, P.G., Crabtree, J.E., Spencer, J. (1993b). *Immunoglobulin specificity of low grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue*. Am J Pathol; **142**: 285-292.

Hussell, T., Isaacson, P.G., Crabtree, J.E., Spencer, J. (1996). *Helicobacter pylori* specific tumor infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B-cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *J Pathol*; **178**: 122-127.

Imamura, S., Masakazu, K., Yamaoka, Y., Yamamoto T., Ishimaru, A., Konishi, H., Wakabayashi, N., Mitsufuji, S., Okanou, T., Imanishi, J. (2003). *Vector potencial of cockroaches for Helicobacter pylori infection*. *Am J Gastroenterol*; **98** (7): 1500-1503.

Isaacson, P.G., Wright, D.H. (1983). *Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma*. *Cancer*; **52**: 1410-1416.

Isomoto, H., Inoue, K., Shikuwa, S., Furusu, H., Nishiyama, T., Omagari, K., Mizuta, Y., Murase, K., Murata, I., Enjoji, A., Kanematsu, T., Kohno, S. (2002). *Five minute endoscopic urea breath test with 25 mg of ¹³C-urea in the management of Helicobacter pylori infection*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; **14** (10): 1093-1100.

Israel, D.A., Peek, R.M. (2006). *The role of persistence in Helicobacter pylori pathogenesis*. *Curr Opin Gastroenterol*; **22** (1): 3-7.

Ito, M., Tanaka, S., Kamada, T., Haruma, K., Chayama, K. (2006). *Causal role of Helicobacter pylori infection and eradication therapy in gastric carcinogenesis*. *World J Gastroenterol*; **12** (1): 10-16.

Jonaitis, L.V., Kiudelis, G., Kupcinskas, L. (2007). *Evaluation of a novel ¹⁴C-urea breath test "Heliprobe" in diagnosis of Helicobacter pylori infection*. *Medicina (Kaunas)*; **43** (1): 32-35.

Jones, D.M., Eldrige, J., Gox, A.J., Sethi, P., Whorwll, P.J. (1986). *Antibody to the gastric campylobacter-like organism (Campylobacter pyloridis): clinical correlations an distribution in the normal population*. *J Med Microbiol*; **22**: 57-62.

Jovell, A.J., Aymerich, M., García-Altés, A., Serra-Prat, M. (1998). *Evaluación de la eficacia, seguridad y coste-efectividad del tratamiento erradicador de la infección por Helicobacter pylori asociada a úlcera duodenal. Diseño de una guía de práctica clínica en la atención primaria*. Barcelona: Agencia d'Avaluació de Tecnologia Médica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Septiembre.

Karczewska, E., Konturek, J.E., Konturek, P.C., Czesnikiewicz, M., Edward, S., Bielanski, W., Kwiecien, N., Obtulowicz, W., Ziemniak, W., Majka, J., Hahn, E., Konturek, S. (2002). *Oral cavity as a potencial source of gastric reinfection by Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*; **47** (5): 978-986.

Katellaris, P.H., Tippet, G.H.K., Norbu, P., Lowe, D.G., Brennan, R., Farthing, M.J.G. (1992). *Dyspepsia, Helicobacter pylori, and peptic ulcer in a randomly selected population in India*. *Gut*; **33** (11): 1462-1466.

- Kato, S., Ozawa, K., Konno, M., Tajiri, H., Yoshimura, N., Shimizu, T., Fujisawa, T., Abukawa, D., Minoura, T., Iinuma, K. (2002). *Diagnostic accuracy of the ¹³C-urea breath test for childhood Helicobacter pylori infection: A multicenter japanese study.* Am J Gastroenterol; **97** (7): 1668-1673.
- Kawasaki, M., Kawasaki, T., Ogaki, T., Ito, K., Kobayashi, S., Yoshimizu, Y., Aoyagi, K., Iwakawa, A., Takahashi, S., Sharama, S., Acharya, G.P. (1998). *Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in Nepal: low prevalence in an isolated rural village.* J Gastroenterol Hepatol; **10** (1): 47-50.
- Kearney, D. Crump, C. (2002). *Domestic cats and dogs and home drinking water source as risk factors for Helicobacter pylori infection in the United States.* Gastroenterology; **122** (4): A209.
- Kelly, S.M., Pitcher, M.C.L., Farmery, S.M., Gibson, G.R. (1994). *Isolation of Helicobacter pylori from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom.* Gastroenterology; **107** (6): 1671-1674.
- Kiesslich, R., Goetz, M., Burg, J., Stolte, M., Siegel, E., Maeurer, M.J., Thomas, S., Strand, D., Galle, P.R., Neurath, M.F. (2005). *Diagnosing Helicobacter pylori in vivo by confocal laser endoscopy.* Gastroenterology; **128** (7): 2119-2123.
- Kikuchi, S. (2002). *Epidemiology of Helicobacter pylori and gastric cancer.* Gastric Cancer; **5**: 6-15.
- Kim, J.I., Park, S.H., Chang, U.I., Bhang, C.S., Kim, J.K., Han, J.Y., Han, S.W., Chung, I.S., Sun, H.S., Park, D.H. (2002). *Validation trial of non-invasive test to H. pylori: rapid urine test.* Gastroenterology; **122** (4): A208.
- Kim, S.Y., Lee, Y.C., Kim, H.K., Blaser, M.J. (2006). *Helicobacter pylori CagA transfection of gastric epithelial cells induces interleukin-8.* Cell Microbiol; **8** (1): 97-106.
- Kivi, T., Tindberg, Y., Sorberg, M., Casswall, T.H., Befrits, R., Hellstrom, P.M., Bengtsson, C., Engstrand, L., Granstrom M. (2003). *Concordance of Helicobacter pylori strains within families.* Clin Microbiol; **41** (12): 5604-5608.
- Klein, P.D., Graham, D.Y., Gaillour, A., Opekun, A.R., O'Brian, E. (1991). *Water source as risk factor for Helicobacter pylori infection in Peruvian children.* The Lancet; **337**: 1503-1506.
- Klein, P.D., Gilman, R.H., Leon-Barua, R., Díaz, F., O'Brian, E., Graham, D.Y. (1994). *The epidemiology of Helicobacter pylori infection in peruvian children between 6 and 30 months of age.* Am J Gastroenterol; **89** (12): 2196-2200.
- Klein, P.D., Malaty, H.M., Martin, R.F., Graham K.S., Genta, R.M., Graham, D.Y. (1996). *Noninvasive detection of Helicobacter pylori infection in clinical practice: the ¹³C urea breath test.* Am J Gastroenterol; **91** (4): 690-694.

Kokkola, A., Sipponen, P., Rautelin, H., Härkönen, M., Kosunen, T.U., Haapiainen, R., Puolakkainen, P. (2002). *The effect of Helicobacter pylori eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia*. Aliment Pharmacol Ther; **16** (3): 515-520.

Korman, M.G. (1990). *Helicobacter pylori: fact or fiction?*. Scand J Gastroenterol; **25** (suppl 175): 159-165.

Kosunen, T.U., Aromaa, A., Knekt, P., Salomaa, A., Rautelin, H., Lohi, P., Heinonen, O.P. (1997). *Helicobacter antibodies in 1973 and 1994 in the adult population of Vammala, Finland*. Epidemiol Infect; **119**: 29-34.

Krueger, S., Hundertmark, T., Kalinski, T., Peitz, U., Wex, T., Malfertheiner, P., Naumann, N., Roessner, A. (2006). *Helicobacter pylori encoding the pathogenicity island activates matrix metalloproteinase 1 in gastric epithelial cells via JNK and ERK*. Biol Chem; **281** (5): 2868-2875.

Kubota, K., Shimoyama, S., Shimizu, N., Noguchi, C., Mafune, K., Kaminishi, M., Tange, T. (2002). *Studies of ¹³C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter infection in patients after partial gastrectomy*. Digestion; **65**: 82-86.

Kueper-Nybelen, J., Thefeld, W., Rothenbacher, D., Brenner, H. (2005). *Patterns of alcohol consumption and Helicobacter pylori infection: results of a population-based study from Germany among 6545 adults*. Aliment Pharmacol Ther; **21** (1): 57-64.

Kuipers, E.J., Peña, A.S., van Kamp, G., Uytterlinde, A.M., Pals, G., Pels, N.F.M., Kurz-Pohlmann, E., Meuwissen, S.G.M. (1993). *Seroconversion for Helicobacter pylori*. The Lancet; **342**: 328-331.

Kunstmann, E., Hardt, C., Treitz, H., Suerbaum, S., Faller, G., Peitz, U., Schmiegel, W., Epplen, J.T. (2002). *In the european population HLA-class II genes are not associated with Helicobacter pylori infection*. Eur J Gastroenterol Hepatol; **14** (1): 49-53.

Lahner, E., Vaira, D., Figura, N., Piloizzi, E., Pasqualli, A., Severi, C., Perna, F., Delle Fave, G., Annibale, B. (2004). *Role of noninvasive tests (C-urea breath test and stool antigen test as additional tools in diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with atrophic body gastritis*. Helicobacter; **9** (5): 436-442.

Lai, K.C., Lam, S.K., Chu, K.M., Wong, B.C., Hui, W.M., Hu, W.H., Lau, G.K.K., Wong, W.M., Yuen M.F., Chan A.O.O., Lai, C.L., Wong, J. (2002). *Lansoprazole for the prevention of recurrence of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use*. N Engl J Med; **346** (26): 2033-2038.

Laine, L., Schoenfeld, P., Fennerty, M.B. (2001a). *Therapy for Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled trials*. Ann Intern Med; **134**: 361-369.

Laine, L. (2001b). *Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient*. Gastroenterology; **120** (3): 594-606.

Lambert, J.R., Dunn, K.L., Pinkard, K., Kaldor, J. (1986). *Campylobacter pyloridis antibodies in human serum*. Gastroenterology; 1509.

Lambert, J.R., Lin, S.K., Sievert, W., Nicholson, L., Schembri, M., Guest, C.H. (1995). *High prevalence of Helicobacter pylori antibodies in an institutionalized population: evidence for person-to-person transmission*. Am J Gastroenterol; **90** (12): 2167-2171.

Lanas, A., Martín-Mola, E., Ponce, J., Navarro, F., Piqué, J.M., Blanco, F.J. (2003). *Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología*. Gastroenterol Hepatol; **26** (8): 485-502.

Langenberg, M.L., Tytgat, G.N.J., Schipper, M.E.I., Rietra, P.J.G.M., Zanen, H.C. (1984). *Campylobacter-Like organisms in the stomach of patients and healthy individuals*. The Lancet; i: 1348.

Langenberg, W., Raws, E.A.J., Oudbier, J.H., Tytgat, G.N.J. (1990). *Patient-to-patient transmission of Campylobacter pylori infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy*. J Infect Dis; **161**: 507-511.

Leerdam van Arie, M.E., van der Fiebo, E., Ten, K., Raws, E.A.J., Tytgat, G.N.J. (2002). *Lack of accuracy of the non-invasive Helicobacter pylori stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding*. Gastroenterology; **122** (4): A46.

Leodolter, A., Peitz, U., Ebert, M., Agha-Amiri, K., Malfertheiner. (2002). *Comparison of two enzyme immunoassays for the assesment of Helicobacter pylori status in stool specimens after eradication therapy*. Am J Gastroenterol; **97** (7): 1683-1686.

Leodolter, A., Vaira, D., Bazoli, F., Schutze, K., Hirschl, A., Mégraud, F., Malfertheiner, P. (2003). *European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of Helicobacter pylori antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test*. Aliment Pharmacol Ther; **18** (9): 927-931.

Leodolter, A., Wolle, K., von Arnim, U., Kahl, S., Treiber, G., Ebert, M.P., Peitz, U., Malfertheiner, P. (2005). *Breath and string test: a diagnostic package for the identification of treatment failure and antibiotic resistance of Helicobacter pylori without the necessity of upper gastrointestinal endoscopy*. World J Gastroenterol; **11** (4): 584-586.

Leontiadis, G.I., Sharma, V.K., Howden, C.W. (1999). *Non-gastrointestinal tract associations of Helicobacter pylori infection. What is the evidence?*. Arch Inter Med; **159**: 925-940.

Leung, W.K., Sung, J.J.Y., Ling, T.K.W., Siu, K.L.K., Cheng, A.F.B. (1997). *Does the use of chopsticks for eating transmit Helicobacter pylori?* The Lancet; **350**: 31.

- Leung, W.K., Ng, E.K.W., Sung, J.Y. (1998a). *Performance of commercially available serological Elisa test for Helicobacter pylori infection: discrepancy between East and West*. Gastroenterology; **114** (4): A201.
- Leung, W.K., Sung, J.Y., Siu, K.L.K., Ling, T.K.W., Cheng, A.F.B. (1998b). *Transmission of Helicobacter pylori by chopsticks*. Gastroenterology; **114** (4): A202.
- Leung, W.K., Siu, K.L.K., Kwok, C.K.L., Chan, S.Y., Sung, R., Sung, J.J.Y. (1999). *Isolation of Helicobacter pylori from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission*. Am J Gastroenterol; **94** (10): 2881-2884.
- Leung, W.K., Sung, J.J.Y. (2004). *Pathogenesis of pre-neoplastic lesions of the stomach: targets for prevention*. Dig Dis Sci; **22**: 306-312.
- Levine, A., Shevah, O., Miloh, T., Wine, E., Niv, Y., Bujanover, Y., Avni, Y., Shirin, H. (2004). *Validation of a novel real time ¹³C-urea breath test for rapid evaluation of Helicobacter pylori in children and adolescents*. J Pediatr; **145** (1): 112-114.
- Li, C., Xia, H.H., Xie, W., Hu, Z., Ye, M., Li, J., Cheng, H., Zhang, X., Xia, B. (2007). *Association between interleukin-1 gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis in a Chinese population*. J Gastroenterol Hepatol; **22** (2): 234-239.
- Liao, C.C., Lee, C.L., Chiang, T.C., Lee, S.C., Huang, S.H., Tu, T.C., Chen T.K., Wu, C.H. (2002). *The ¹³C urea breath test to detect Helicobacter pylori infection: a validated simple methodology with 50 mg ¹³C-urea*. Aliment Pharmacol Ther; **16** (4): 787-792.
- Lieber, C.S., Lefevre, A. (1959). *Ammonia as a source of gastric hypoacidity in patients with uremia*. J Clin Invest; **38**: 1271-1277.
- Lin, J.T., Wang, J.T., Wang, T.H., Wu, M.S., Lee, T.K., Chen, C.J. (1993). *Helicobacter pylori infection in a randomly selected population, healthy volunteers, and patients with gastric ulcer and gastric adenocarcinoma*. Scand J Gastroenterol; **28**: 1067-1072.
- Lin, S.K., Lambert, J.R., Nicholson, L., Lukito, W., Wahlqvist, M. (1998). *Prevalence of Helicobacter pylori in a representative Anglo-Celtic population of urban Melbourne*. J Gastroenterol Hepatol; **13** (5): 505-510.
- Lindkvist, P., Wadström, T., Giesecke, J. (1995). *Helicobacter pylori infection and foreign travel*. J Infect Dis; **172**: 1135-1136.
- Logan R.P.H., Dill, S., Bauer, F.E., Walker, M.M., Hirschl, A.M., Gummert, P.A., Good, D., Mossi, S. (1991). *The European ¹³C-urea breath test for the detection of Helicobacter pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol; **3** (12): 915-921.

- López-Brea M., Alarcón, T. (1995). *Sensibilidad antimicrobiana en la infección por Helicobacter pylori*. En: López-Brea, M., editor. *Helicobacter pylori*, microbiología, clínica y tratamiento. Madrid: Mosby/Doyma; p. 32-53.
- Lu, H., Hsu, P.I., Graham, D.Y., Yamaoka, Y. (2005). *Duodenal ulcer promoting gene of Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*; **128** (4): 833-848.
- Luck, J.M., Seth, T.N. (1924). *Gastric urease*. *Biochem J*; **18**: 1227-1231.
- Luman, W., Zhao, Y., Ng, H.S., Ling, K.L. (2002). *Helicobacter pylori infection is unlikely to be transmitted between partners: evidence from genotypic study in partners of infected patients*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; **14** (5): 521-528.
- Luzza, F., Imeneo, M., Paluccio, G., Giancotti, A., Perticone, F., Foca, A., Pallone, F. (1997). *Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection and hepatitis A in a rural area: evidence against a common mode of transmission*. *Gut*; **41** (2): 164-168.
- Luzza, F., Imeneo, M., Maletta, M., Paluccio, G., Nisticó, S., Perticones, F., Focá, A., Pallone, F. (1998). *Suggestion against an oral-oral route of transmisión for Helicobacter pylori infection. A seroepidemiological study in a rural area*. *Dig Di Sci*; **43** (7): 1488-1492.
- Luzza, F., Mancuso, M., Imeneo, M., Contaldo, A., Giancotti, L., Pensabene, L., Doldo, P., Liberto, M.C., Strisciuglio, P., Focá, A., Guandalini, S., Pallone, F. (2000). *Evidence favoring the gastro-oral route in the transmission of Helicobacter pylori infection in children*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; **12** (6): 623-7.
- Madinier, I.M., Fosse, T.M., Monteil, R.A. (1997). *Oral carriage of Helicobacter pylori: a review*. *J Periodontol*; **68** (1): 2-6.
- Malaty, H.M., Graham, D.Y., Klein, P.D., Evans, D.G., Adam, E., Evans, D.J. (1991). *Transmission of Helicobacter pylori infection. Studies in families of healthy individuals*. *Scand J Gastroenterol*; **26**: 927-932.
- Malaty, H.M., Evans, D.G., Evans, D.G., Jr., Graham, D.Y. (1992). *Helicobacter pylori in Hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class*. *Gastroenterology*; **103** (3): 813-816.
- Malaty, H.M., Engstrand, L., Pedersen, N.L., Graham, D.Y. (1994a). *Helicobacter pylori infection: genetic and environmental influences. A study of twins*. *Ann Intern Med*; **120**: 982-986.
- Malaty, H.M., Graham, D.Y. (1994b). *Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection*. *Gut*; **35** (6): 742-745.
- Malaty, H.M., Logan, N.D., Graham, D.Y., Reddy, S.G. (2000). *Acquisition and loss of Helicobacter pylori infection: a 47 persons-years follow-up in a cohort of children: the Houston day-care-center study*. *Gastroenterology*; **118** (4): A 725.

- Malaty, H.M., Logan, N.D., Graham, D.Y., Ramchatesingh, J.E. (2001). *Helicobacter pylori* infection in preschool and school-aged minority children. Effect of socioeconomic indicators and breast-feeding practices. Clin Infect Dis; **32**: 1387-1392.
- Malaty, H.M., El-Kasabany, A., Graham, D.Y., Miller, C.C., Reddy, S.G., Srinivasan, S.R., Yamaoka, Y., Berenson, G.S. (2002). Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. The Lancet; **359**: 931-935.
- Malfertheiner, P., Leoldolter, A., Gerards, C. (2000). Pitfalls in *Helicobacter pylori* diagnosis. En: Hunt, R.H., Tytgat, G.N.J., editores. *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure 2000. Dordrech (Holanda): Kluwer Academic Publishers; p. 123-138.
- Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., Hungin, A.P.S., Jones, R., Axon, A., Graham, D.Y., Tytgat, G. The European *Helicobacter Pylori* Study Group (2002). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther; **16** (2): 167-180.
- Malfertheiner, P., Sipponen, P., Nauman, M., Moayyedi, P., Megraud, F., Xiao, S.D., Sugano, K., Nyrén, O. and the Lejondal *H. pylori* Gastric Cancer Task Force. (2005). *H. pylori* eradication has the potencial to prevent gastric cancer: a State-of-the-Art Critique. Am J Gastroenterol; **100** (9): 2100-2114.
- Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., Bazzoli, F., El-Omar, E., Gram, D., Hunt, R., Rokkas, T., vakil, N., Kuipers, E.J. (2007). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht III-2000 Consensus Report. Gut online: 17-01 (10.1136/gut.2006.101634).
- Marano, B.J., Smith, F., Bonanno, C.A. (1993). *Helicobacter pylori* prevalence in acquired immunodeficiency syndrome. Am J Gastroenterol; **88** (5): 687-690.
- Marshall, B. (1983). Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. The Lancet; i: 1273-1275.
- Marshall, B.J., Royce, H., Annear, D.I., Goodwin, C.S., Pearman, J.W., Warren, J.R., Armstrong, J.A. (1984). Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. Microbiol Lett; **25**: 83-88.
- Marshall, B.J., Warren, J. R. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. The Lancet; i: 1311-1314.
- Marshall, B.J. (1988). The *Campylobacter pylori* story. Scand J Gastroenterol; **23** (suppl 146): 58-66.
- Marshall, B. (2002). *Helicobacter pylori*: 20 years on. Clinical Medicine; **2** (2): 147-152.

Martín de Argila, C., Boixeda, D., Cantón, R., Mir, N., de Rafael, L., Gisbert, J., Arocena, C., García, A. (1996a). *Helicobacter pylori* infection in a healthy population in Spain. Eur J Gastroenterol Hepatol; **8** (12): 1165-1168.

Martín de Argila, C., Boixeda, D., Cantón, R., Valdezate, N., Bermejo, F., Gisbert, J.P., García, A. (1996b). *Household members and Helicobacter pylori* infected patients. Gut; **39** (suppl 3): A61.

Martín De Argila, C., Boixeda, D., Hernández, F., Gisbert, J.P., de la Serna, C., San Román, A.L., Cantón, R. (1997). *Utilidad del Elisa IgG para el diagnóstico de la infección por Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig; **89** (supl 1): 97.

Martín de Argila, C., Boixeda, D., Valdezate, S., Mir, N., Bárcena, R., Gisbert, J.P., García, A., Cantón, R. (1998). *Helicobacter pylori*, los grupos sanguíneos ABO y el factor Rhesus. Rev Esp Enferm Dig; **90** (4): 263-265.

Martín de Argila, C., García, I., Boixeda, D., de Rafael, L., Hernández, F., García, A. (2000). *Helicobacter pylori* infection. Is cow milk a vehicle for transmission?. Gastroenterology; **118** (4): A 725.

Martín de Argila, C., Boixeda, D. (2001). *Consideraciones prácticas para el diagnóstico de la infección por Helicobacter pylori*. Med Clin; **117**: 386-391.

Martín de Argila, C., Boixeda, D., González, A., Bornemann, M., Saiz, J.C., García, A. (2001b). *Infección por Helicobacter pylori en el medio rural ¿es diferente a lo que ocurre en el medio urbano?* Rev Esp Enferm Dig; **93** (supl 1): 158-159.

Martín de Argila, C., Boixeda, D. (2004). *Helicobacter pylori* y enfermedades relacionadas. Epidemiología y factores de riesgo. GH continuada; **3** (6): 251-255.

Matsuda, M., Noda, Y., Takemori Y. (2003). *Novel diagnostic method of testing for Helicobacter pylori* infection using the rapid leukocyte strip test, Leukostix. Gastroenterol Hepatol (inglés); **18** (10): 1196-1201.

Matysiak-Budnik, T., Knapik, Z., Mégraud, F., Lubczynska-Kowalska, W., Gosciniak, G., Bouchard, S., Przondo-Mordarska, A., Pniewierka, E., Helemejko, M., Klempous, J. (1996). *Helicobacter pylori* infection in eastern Europe: seroprevalence in the polish population of Lower Silesia. Am J Gastroenterol; **91** (12): 2513-2515.

Matsyak-Budnik, T., Megraud, F. (2006). *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. Eur J Cancer; **42** (6): 708-716.

McCallion, W.A., Murray, L.J., Bailie, A.G., Dalzell, A.M., O'Reilly, D.P.J., Bamford, K.B. (1996). *Helicobacter pylori* infection in children: relation with current household living conditions. Gut; **39** (1): 18-21.

McKeown, I., Orr, P., McDonald, S., Kabani, A., Brown, R., Coghlan, G., Dawood, M., Embil, J., Sargent, M., Smart, G., Bernstein, C.N. (1999). *Helicobacter pylori* in the

canadian artic: seroprevalence and detection in community water samples. *Am J Gastroenterol*; **94** (7): 1823-9.

McNulty, C.A.M., Wise R. (1985). *Rapid diagnosis of Campylobacter-Associated gastritis*. *The Lancet*; i: 1443-1444.

McNulty, C., Owen ,R., Tompkins, D., Hawtin, P., McColl, K., Price, A., Smith, G., Teare, L. (2002). *Helicobacter pylori susceptibility testing by disc diffusion*. *J Antimicrob Chemother*; **49**: 601-609.

Mégraud, F., Brassens-Rabbé, M.P., Denis, F., Belbouri, A., Hoa, D.Q. (1989). *Seroepidemiology of Campylobacter infection in various populations*. *J Clin Microbiol*; **27** (8): 1870-3.

Mégraud, F. (1995). *Transmission of Helicobacter pylori: faecal-oral versus oral-oral route*. *Aliment Pharmacol Ther*; **9** (suppl 2): 85-91.

Mégraud, F., Lehours, P. (2007). *Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing*. *Cli Microbiol Rew*; **20**(2): 280-322.

Mendall, M.A., Goggin, P.M., Molineaux, N., Levy, J., Toosy, T., Strachan, D., Northfield, T.C. (1992). *Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life*. *The Lancet*; **339**: 896-897.

Menegatti, M., Landi, F., Palli, D., Massardi, B., Ricci, C., Holton, J., Ali, A., Farinelli, S., Mucci, F., Saieva, C., Miglioli, M., Vaira, D. (1996). *Seroconversion of Helicobacter pylori: a five years follow-up in asymptomatic donors living in a western country*. *Gut*; **39** (suppl 3): A60.

Metwally, M.A., Kabil, S.M., Rossignol, J.F., Montasser, N.A., Zein, C.C. (2001). *A population based study of Helicobacter pylori in Egypt*. *Gastroenterology*; **120** (5): A735.

Meyer, J.M., Silliman, N. P., Wang, W., Siepman, N.Y., Suggs, J.E., Morris, D.Zhang, J., Bhattacharyya, H., King, E.C., Hopkins, R.J. (2002). *Risks factors for Helicobacter pylori resistance in the United States: the surveillance of H. pylori antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999*. *Ann Intern Med*; **136**: 13-24.

Mitchell, H.M., Li, Y.Y., Hu, P.J., Liu, Q., Chen, M., Du, G.G., Wang, Z.J., Lee, A., Hazell, S.L. (1992). *Epidemiology of Helicobacter pylori in Southern China: identification of early childhood as the critical period of acquisition*. *J Infect Dis*; **166**: 149-153.

Mitchell, H.M., Collins, A., Flannery, G.R. (1996). *Australian aborigines do have Helicobacter pylori*. *Gut*; **39** (suppl 2): A86.

Mitchell, H.M., Hu, P., Chi, Y., Chen, M.H., Li, Y.Y., Hazell, S. (1998). *A low rate of reinfection following effective therapy against Helicobacter pylori in a developing nation (China)*. *Gastroenterology*; **114** (2): 256-261.

Miyazaki, M., Kato, M., Takata, T., Une, H. (2002). *Intrafamilial transmission of Helicobacter pylori: the association between a parent and an offspring with respect to the presence of anti-CagA antibody*. J Infect Chemother; **8** (1): 70-75.

Moayedi, P., Soo, S., Deeks, J. (2003). *Eradication of Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia*. Cochrane Database of Syst Rev; 1: CD002096.

Moayedi, P., Soo, S., Deeks, J., Delaney, B., Harris, A., Innes, M., Oakes, R., Wilson, S., Roalfe, A., Bennet, C., Forman, D. (2006). *Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia*. Cochrane Database of Syst Rev; 2: CD002096.

Modlin, I.M., Sachs, G. (1998). *Helicobacter pylori. History*. En: Modlin, I.M., Sachs, G., editores: Acid related disease. Biology and treatment. Konstanz: Schnetztor-Verlag; p. 315-327.

Mohandas, K.M. (1995). *Is Helicobacter pylori infection a predictor of premature death in a community? A hypothesis*. Gastroenterology; **108**: A169.

Monés, J., Martín de Argila, C., Samitier, R.S., Gisbert, J.P., Sainz, S., Boixeda, D. (1999). *Prevalence of Helicobacter pylori infection in medical professionals in Spain*. Eur J Gastroenterol Hepatol; **11** (3): 239-242.

Monés, J., Gisbert, J.P., Borda, F., Dominguez-Muñoz, E. y Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. (2005). *Indicaciones, métodos diagnósticos y tratamiento erradicador de Helicobacter pylori. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso*. Rev Esp Enferm Dig; **97** (5): 348-374.

Montalbán, C., Santon, A., Redondo, C., Garcia-Cosío, M., Boixeda, D., Vázquez-Sequeiros, E., Norman, F., de Argila, C.M., Alvarez, I., Abaira, V., Bellas, C. (2005). *Long-term persistence of molecular disease after histological remission in low-grade gastric MALT lymphoma treated with H. pylori eradication. Lack of association with translocation t(11;18): a 10 year updated follow-up of a prospective study*. Ann Oncology; **16** (9): 1539-1544.

Monteiro L., Mégraud, F. (1998). *Métodos de biología molecular para el diagnóstico de Helicobacter pylori*. En: Pajares García, J.M., Correa, P., Pérez, G.I., editores. Infección por *Helicobacter pylori* en lesiones gastroduodenales. La segunda década. Barcelona: Prous Science; p. 39-58.

Moriai, T.M., Hirahara, N. (1999). *Clinical course of acute gastric mucosal lesions caused by acute infection with Helicobacter pylori*. N Engl J Med; **341** (6): 456-457.

Morris, A.J., Ali, M.R., Nicholson, G.I., Pérez-Pérez, G.I., Blaser, M.J. (1991). *Long-term follow-up of voluntary ingestion of Helicobacter pylori*. Ann Intern Med; **114** (8): 662-663.

Murray, L.J., McCrum, E.E., Evans, A.E., Bamford, K.B. (1997). *Epidemiology of Helicobacter pylori infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland*. Int J Epidemiol; **26** (4): 880-887.

Murray, L., Lane, A.J., Harvey, I.M., Egger, M., Donovan, J.L., Nair, P., Harvey, R.F. (2000). *Does lifestyle matter? H. pylori infection is not associated with lifestyle factors in the Bristol Helicobacter project*. Gastroenterology; **118** (4): A 725.

Navarro, F., Coll, P., Sáinz, S., Mirelis, B., Cardeñosa, N., Alonso, C., March, F., Monés, J. (1992). *Evaluación de dos preparados comerciales para la detección de anticuerpos específicos de Helicobacter pylori en pacientes sometidos a gastroscopia. Estudio de seroprevalencia en la población asintomática*. Enferm Infecc Microbiol Clin; **10** (4): 190-194.

Navarro, M., Calvet, X., Font, B., Sanfeliu, I., Segura, F. (1999). *Prevalence of Helicobacter pylori infection in the Vallés Occidental, Catalonia*. Clin Microbiol Infect; **5** (11): 704-706.

Neri, M.C., Lai, L., Bonetti, P., Baldassarri, A.R., Monti, M., De Luca, P., Cunietti, E., Quatrini, M. (1996). *Prevalence of Helicobacter pylori infection in elderly inpatients and institutionalized old people: correlation with nutritional status*. Age Ageing; **25** (1): 17-21.

NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. (1994). *NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease*. JAMA; **272** (1): 65-69.

Nilsson, H.O., Mulchandani, R., Tranberg, K.G., Stenram, U., Wadström, T. (2001). *Helicobacter species identified in liver from patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology; **120** (1): 323-324.

Nishise, Y., Fukao, A., Takahashi, T. (2003). *Risk factors for Helicobacter pylori infection among a rural population in Japan: relation to living environment and medical history*. J Epidemiol; **13** (5): 266-273.

Niv, Y., Fraser, G., Delpre, G., Neeman, A., Leiser, A., Samra, Z., Scapa, E., Gilon, E., Bar-Shany, S. (1996). *Helicobacter pylori infection and blood groups*. Am J Gastroenterol; **91** (1): 101-104.

Nomura, A., Stemmermann, G.N., Chyou, P.H., Kato, I., Pérez, G.I., Blaser, M.J. (1991). *Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among japanese americans in Hawaii*. N Engl J Med; **325** (16): 1132-1136.

Noone, P.A., Waclawski, E.R., Watt, A.D. (2006). *Are endoscopy nurses at risk of infection with Helicobacter pylori from their work?* Occup Med (Lond); **56** (2): 122-128.

Nurgalieva, Z.Z., Malaty, H.M., Almuchambetova, R.K., Machmudova, A.K., Kapsultanova, D.A., Osato, M.S., Hollinger, F.B., Graham, D.Y., Zhangabylov, A. (2000). *Importance of water source in childhood in the epidemiology of H. pylori in the new central republic of Kazakhstan*. Gastroenterology; **118** (4): A726.

- Nwokolo, C.U., Bickley, J., Attard, A.R., Owen, R.J., Costas, M., Fraser, I.A. (1992). *Evidence of clonal variants of Helicobacter pylori in three generations of a duodenal ulcer disease family*. Gut; **33** (10): 1323-1327.
- Ojetti, V., Gasbarrini, A., Pitocco, D., Cremonini, F., Zocco, M.A., Ghirlanda, G., Gasbarrini, G. (2000). *Higher incidence of H. pylori reinfection in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus*. Gastroenterology; **118** (4): A726.
- Okimoto, T., Murakami, K., Sato, R., Miyajima, H., Nasu, M., Kagawa, J., Kodama, M., Fujiota, T. (2003). *Is the recurrence of Helicobacter pylori infection after eradication therapy resultant from recrudescence or reinfection, in Japan*. Helicobacter; **8** (3): 186-191.
- Oliveira, A.M.R., Queiroz, D.M.M., Rocha, G.A., Mendes, E.N., Moura, S.B.I., Rabello, A.L.T. (1996). *High seroconversion for Helicobacter pylori in adults from a developing country*. Gut; **39** (suppl 2): A86.
- On, S.L.W. (2001). *Taxonomy of Campylobacter, Arcobacter, Helicobacter and related bacteria: current status, future prospects and immediate concerns*. J Appl Microbiol; **90**: 1S-15S.
- On, S.L.W., Lee, A., O'Rourke, J.L., Dewhirst, F.E., Paster, B.J., Fox, J.G., Vandamme, P. (2005). *Genus I. Helicobacter*. En: Brenner, D.J., Krieg, N.R., Staley, J.T., Garrity, G.M. editores. Bergey's manual of systematic bacteriology. **Vol II**. 2ª ed. The Proteobacteria. Part C. The Alpha-, Beta-, Delta-, and Epsilonproteobacteria. Nueva York: Springer; p. 1169-1189.
- Olmos, J.A., Rios, H., Higa, R. and the Argentinean Hp Epidemiologic Study Group (2000). *Prevalence of Helicobacter pylori infection in Argentina*. J Clin Gastroenterol; **31** (1): 33-37.
- O'Rourke, J.L., Grehan, M., Lee, A. (2001). *Non-pylori Helicobacter species in humans*. Gut; **49** (5): 601-606.
- Osato, M.S., Ayub, K., Le, H.H., Reddy, R., Graham, D.Y. (1998). *Houseflies are an unlikely reservoir or vector for Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol; **36** (9): 2786-2788.
- Osato, M.S., Dore, M.P., Reddy, R., Penland, R.L., Yamaoka, Y., Hwang, I.R., Taylor, T., Graham, D.Y. (2002). *Sheep and goats harbor ancestral strains of H. pylori*. Gastroenterology; **122** (4): A532.
- Öztürk, H., Senocak, M.E., Uzunalimoğlu, B., Haşcelik, G., Büyükpamukçu, N., Hiçsönmez, A. (1996). *Helicobacter pylori infection in symptomatic and asymptomatic children: a prospective clinical trial*. Eur J Pediatr Surg; **6** (5): 265-269.
- Pajares, J.M. (2002). *Infección por Helicobacter pylori*. Rev Clin Esp; **202** (2): 99-110.

Palli, D., Saieva, C., Luzzi, I., Masala, G., Topa, S., Gemma, S., Zanna, I., D'Errico, M., Zini, E., Guidotti, S., Valeri, A., Fabbrucci, P., Moretti, R., Testai, E., del Giudice, G., Ottini, L., Matullo, G., Dogliotti, E., Gómez-Miguel, M.J. (2005). *Interleukin-1 gene polymorphisms and gastric cancer risk in a high-risk Italian population*. *Am J Gastroenterol*; **100** (9): 1941-1948.

Palli, D., Masala, G., del Giudice, G., Plebani, M., Basso, D., Berti, D., Numans, M., Ceroti, M., Peeters, P.H., de Mesquita, H.B., Buchner, F.L., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Rouault, M.C., Krogh, V., Saieva, C., Vineis, P., Panico, S., Tumino, R., Nyren, O., Siman, H., Berglund, G., Hallmans, G., Sanchez, M.J., Larrañaga, M., Barricarte, A., Navarro, C., Quiros, J.R., Key, T., Allen, N., Bingham, S., Khaw, K.T., Boeing, H., Weikert, C., Linseisen, J., Nagel, G., Overvad, K., Thomsen, R.W., Tjonneland, A., Olsen, A., Trichopoulos, A., Trichopoulos, D., Arvaniti, A., Pera, G., Kaaks, R., Jenab, M., Ferrari, P., Nesi, G., Carneiro, F., Riboli, E., Gonzalez, C.A. (2007). *CagA+ Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study*. *Int J Cancer*; **120** (4): 859-867.

Palmer, E.D. (1954). *Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human*. *Gastroenterology*; **27** (2): 218-220.

Pan, Z., Su W., Tytgat, G.N.J., Dankert, J., van der Ende A. (2002). *Assessment of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori among patients in Shanghai and Guangzhou, China, by primer-mismatch PCR*. *J Clin Microbiol*; **40** (1): 259-261.

Parente, F., Maconi, G., Sangaletti, O., Minguzzi, M., Vago, L., Rossi, E., Bianchi-Porro, G. (1996). *Prevalence of Helicobacter pylori infection and related gastroduodenal lesions in spouses of Helicobacter pylori positive patients with duodenal ulcer*. *Gut*; **39** (5): 629-633.

Parra, T., Conejo, J.R., Cantero, M., Caballero, P., Aldegue, M., García, A.M., Jiménez, I., Pajares, J.M., de Arriba, G., Carballo, F. (1998). *Evaluación del inmunoensayo Pyloriset EIA-G en la población general: una excelente prueba que pierde especificidad con la edad*. *Rev Esp Enferm Dig*; **90** (supl 1): 138-139.

Parsonnet, J., Friedman, G.D., Vandersteen, D.P., Chang, Y., Vogelstein, J.H., Orentreich, N., Sibley, R.K. (1991). *Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma*. *N Engl J Med*; **325**: 1127-1131.

Parsonnet, J., Blaser, M.J., Perez-Perez, G.I., Hargrett-Bean, N., Tauxe, R.V. (1992). *Symptoms and risk factors of Helicobacter pylori infection in a cohort of epidemiologists*. *Gastroenterology*; **102** (1): 41-46.

Parsonnet, J., Harris, R.A., Hack, H.M., Owens, D.K. (1996). *Modelling cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials*. *The Lancet*; **348**: 150-154.

Parsonnet, J., Shmueli, H., Haggerty, T. (1999). *Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults*. *JAMA*; **282** (23): 2240-2245.

- Peach, H.G., Pearce, D.C., Farish, S.J. (1997). *Helicobacter pylori* infection in an Australian regional city: prevalence and risk factors. *Med J Aust*; **167** (6): 310-313.
- Pearce, M.S., Thomas, J.E., Campbell, D.I., Parker, L. (2005). *Does increased duration of exclusive breastfeeding protect against Helicobacter pylori infection? The Newcastle Families Cohort Study at ages 49-51*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; **41** (5): 617-620.
- Peek, R.M. (2003). *The politics of H. pylori-challenged mice: liberal permissiveness versus conservative restriction*. *Gastroenterology*; **124** (2): 577-578.
- Pérez, J.I., Pérez-Miranda, M., Carpintero, M., Ruiz, E., Jiménez, I., Pajares, J.M. (1994). *Infección por Helicobacter pylori: validación de alternativas diagnósticas no invasivas*. *Rev Esp Enferm Dig*; **85** (supl 1): 9.
- Pérez, J.I., Pajares, J.M., Jiménez, I. (1996). *Prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 para el diagnóstico de la infección por Helicobacter pylori en la mucosa gástrica. Validación del método*. *Rev Esp Enferm Dig*; **88** (3): 202-208.
- Pérez-Pérez, G.I., Dworkin, B.M., Chodos, J.E., Blaser, M.J. (1988). *Campylobacter pylori antibodies in humans*. *Ann Intern Med*; **109**: 11-17.
- Pérez-Pérez, G.I., Taylor D.N., Bodhidatta, L., Wongsrichanalai, J., Baze, W.B., Dunn, B.E., Echeverría, P.D., Blaser, M.J. (1990). *Seroprevalence of Helicobacter pylori infections in Thailand*. *J Infect Dis*; **161**: 1237-1241.
- Pérez-Trallero, E., Montes, M., Alcorta, M., Zubillaga, P., Tellería, E. (1995). *Non-endoscopic method to obtain Helicobacter pylori for culture*. *The Lancet*; **345**: 622-623.
- Pérez-Trallero, E., Montes M. (2001). *Aspectos microbiológicos generales de Helicobacter pylori*. En: Boixeda de Miquel, D., Martín de Argila, C., editores. *Infección por Helicobacter pylori ¿más allá del límite?*. Vol 1. 2ª ed.. Barcelona: Prous Science; p. 17-30.
- Perri, F., Festa, V., Clemente, R., Quitadamo, M., Andriulli, A. (1998). *Methodological problems and pitfalls of urea breath test*. *Ital J Gastroenterol Hepatol*; **30** (suppl 3): 315-319.
- Peura, D. (1997). *The report of the Digestive Health Initiative International Update Conference on Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*; **113** (6): S4-S8.
- Pilotto, A., Malfertheiner, P. (2002). *Review article: an approach to Helicobacter pylori infection in the elderly*. *Aliment Pharmacol Ther*; **16** (4): 683-691.
- Pinto, M.W., Meriano, F.V., Afridi, S., Tauben, H.L. (1991). *Cytodiagnosis of Campylobacter pylori in Papannicolau stained imprints of gastric biopsy specimens*. *Acta Cytol*; **35**: 20-26.
- Plonka, M., Bielanski, W., Konturek, S.J., Targosz, A., Sliwowski, Z., Dobrzanska, M., Kaminska, A., Sito, E., Konturek, P.C., Brzozowski, T. (2006). *Helicobacter pylori*

infection and serum gastrin, ghrelin and leptin in children of Polish sephersds. Dig Liver Dis; **38** (2): 91-97.

Polenghi, A., Bossi, F., Fischetti, F., Durigutto, P., Cabrelle, A., Tamassia, N., Cassatella, M.A., Montecucco, C., Tedesco, F., de Bernard, M. (2007). *The neutrophil-activating protein of Helicobacter pylori crosses endothelia to promote neutrophil adhesion in vivo.* J Immunol; **178** (3): 1312-1320.

Pozuelo, M.J., Martín de Argila, C., Cantón, R., Ballester, S., de Rafael, L., Álvarez-Baleriola, I., Pérez-Gisbert, J., Boixeda, D. (1993). *Detección de IgG sérica (ELISA) frente a Helicobacter pylori: relación con la edad y patología gastroduodenal.* Rev Esp Enferm Dig; **83** (6): 415-420.

Pretolani, S., Stroffolini, T., Rapicetta, M., Bonvicini, F., Baldini, L., Mégraud, F., Ghironzi, G.C., Sampogna, F., Villano, U., Cecchetti, F., Giulianelli, G., Stefanelli, M.L., Armuzzi, A., Miglio, F., Gasbarrini, G. (1997). *Seroprevalence of hepatitis A virus and Helicobacter pylori infections in the general population of a developed european country (the San Marino study): evidence for similar pattern of spread.* Eur J Gastroenterol Hepatol; **9** (11): 1081-1084.

Queiroz, D.M.M., Rocha, J.A., Santos, A., Bocevic, A.C., Rocha, A.M.C., Gazzinelli, A., Bethony, J., Oliveira, R.C. (2001). *Transmission of Helicobacter pylori infection: study in families of preschool-aged children from Minas Gerais, Brazil.* Gastroenterology; **120** (5): A128.

Queralt, N., Bartolomé, R., Araujo, R. (2005). *Detection of Helicobacter pylori DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain.* J Appl Microbiol; **98**: 889-895.

Quintero, E., Salido, E (1998). *Influencia de Helicobacter pylori del huésped en la patogenia de la úlcera péptica.* Gastroenterol Hepatol; **21** (supl 1): 8-14.

Quintero, E., Menacho, M. (2004). *Helicobacter pylori y enfermedades relacionadas. Relación con la gastritis y la úlcera péptica.* GH continuada; **3** (6): 20-24.

Rafols, A., Solanas, P., Ramio, G., Suelves, N., Rodríguez, C., González, C., Pallarés, M. (2000). *Prevalencia de la infección por Helicobacter pylori en atención primaria de salud.* Atención Primaria; **25** (8): 104-111.

Ramsey, E.J., Carey, K.V., Peterson, W.L., Jackson, J.J., Murphy, F.K., Read, N.W., Taylor, K.B., Fordtran, J.S. (1979). *Epidemic gastritis with hypochlorhydria.* Gastroenterology; **76**: 1449-1457.

Reina, J., Salvá, F., Alomar, P. (1989). *Análisis de la prevalencia de anticuerpos anti-Campylobacter pylori detectados en la población humana sana.* Rev Esp Enferm Dig; **76** (2): 151-154.

Reploge, M.L., Glaser, S.L., Hiatt, R.A., Parsonnet, J. (1995). *Biologic sex as a risk factor for Helicobacter pylori infection in healthy young adults*. Am J Epidemiol; **142** (8): 856-863.

Reshetnikov, O.V., Denisova, D.V., Zavyalova, L.G., Häivä, V.M., Granberg, C. (2003). *Helicobacter pylori seropositivity among adolescents in Novosibirsk, Russia: prevalence and associated factors*. J Pediatr Gastroenterol Nutr; **36** (1): 72-76.

Richy, F., Mégraud, F. (2003). *Helicobacter pylori infection as a cause of extra-digestive diseases: myth or reality?* Gastroenterol Clin Biol; **27** (3): 459-466.

Rico, J. (2006). *El Nobel de Medicina 2005 a Warren y Marshall, descubridores de Helicobacter pylori*. Investig Clín; **9** (1): 78-80.

Robertson, M.S., Cade, J.F., Savoia, H.F., Clancy, R.L. (2003). *Helicobacter pylori infection in the Australian community: current prevalence and lack of association with ABO blood groups*. Intern Med J; **33** (4): 163-167.

Rocha, G.A., Oliveira, A.M.R., Queiroz, D.M.M., Mendes, E.N., Moura, S.B., Rabello, A.L.T., Amorim, M.N. (1995). *High seroconversion for Helicobacter pylori in children*. Gut; **37** (suppl1): A27.

Rodrigo, L., Riestra, S., Fernández, E., Fernández, M.R., García, S., Lauret, M.E. (1997). *Estudio epidemiológico de la infección por Helicobacter pylori en la población general de Asturias*. Rev Esp Enferm Dig; **89** (7): 511-516.

Rodrigues, M.N., Queiroz, D.M.M., Rodrigues, R.T., Rocha, A.M.C., Braga, M.B., Braga, L.L.B.C. (2005). *Helicobacter pylori infection in adults from a poor urban community in northeastern Brazil: demographic, lifestyle and environmental factors*. Braz J Infect Dis; **9** (5): 405-410.

Roe, I., Nam, S., Kim, J., Shin, J., Bang, W., Yang, M. (2002). *Association of the myeloperoxidase ⁴⁶³G→A polymorphism with development of atrophy in Helicobacter pylori infected gastritis*. Am J Gastroenterol; **97** (7): 1629-1634.

Roosendaal, R., Kuipers, E.J., Buitenwerf, J., van Uffelen, C., Meuwissen, S.G.M., van Kamp, G.J., Vandenbrocke-Grauls, C.M.J.E. (1997). *Helicobacter pylori and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood*. Am J Gastroenterol; **92** (9): 1480-1482.

Rosenstock, S.J., Andersen, L.P., Bonnevie, O., Jørgensen, T. (1996a). *Seroconversion and seroreversion in IgG antibodies to H. pylori: an 11-year follow-up of 2523 randomly selected Danes*. Gut; **39** (suppl 2): A3.

Rosentock, S.J., Andersen, L.P., Rosentock, C.V., Bonnevie, O., Jørgensen, T. (1996b). *Socioeconomic factors in Helicobacter pylori infection among Danish Adults*. Am J Public Health; **86** (11): 1539-1544.

- Rothenbacher, D., Bode, G., Berg, G., Gommel, R., Gonser, T., Adler, G., Brenner, H. (1998). *Prevalence and determinants of Helicobacter pylori infection in preschool children: a population-based study from Germany*. Int J Epidemiol; **27** (1): 135-141.
- Rothenbacher, D., Inceoglu, J., Bode, G., Brenner, H. (2000). *Acquisition of Helicobacter pylori infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life*. J Pediatr; **136** (6): 744-748.
- Rowland, M., Lambert, Y., Gormally, S., Daly, L.E., Thomas, J.E., Hetherington, C., Durnin, M., Drumm, B. (1997a). *Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children*. J Pediatr; **131**: 815-820.
- Rowland, M., Kumar, D., O'Connor, P.O., Daly, L.E., Drumm, B. (1997b). *Reinfection with Helicobacter pylori in children*. Gut; **41** (suppl 1): A1.
- Rowland, M., Daly, L.E., Vaughan, M., Higgins, A., Bourke, B., Drumm, B. (2006). *Age-specific incidence of Helicobacter pylori*. Gastroenterology; **130** (1): 65-72.
- Sahay, P., Axon, A.T.R. (1996). *Reservoirs of Helicobacter pylori and modes of transmission*. Helicobacter; **1** (3): 175-182.
- Sáinz, S. (1995). *Infección por Helicobacter pylori y cáncer gástrico*. Gastroenterol Hepatol; **18** (supl 2): 53-57.
- Sainz, R., Borda, F., Domínguez, E., Gisbert, J.P., y Grupo Conferencia Española de consenso. (1999). *Conferencia española de consenso sobre la infección por Helicobacter pylori*. Rev Esp Enf Dig; **91** (11): 777-784.
- Sakaki, N., Kozawa, H., Egawa, N., Tu, Y., Sanaka, M. (2002). *Ten-year prospective follow-up study on the relationship between Helicobacter pylori infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings*. Aliment Pharmacol Ther; **16** (suppl 2): 198-203.
- Santana, M., Marrero, M.J., Sierra, A., Peña, L., Santana, E., Monescillo, A., Guevara, C., Jiménez, E. (1998). *Helicobacter pylori. Aspectos epidemiológicos en la población infantil de Gran Canaria*. Rev Esp Enferm Dig; **90** (supl 1): 153.
- Santolaria, S., Lanas, A., Benito, R., Piazuelo, E., Sáinz, R. (2001a). *Anticuerpos frente a las citotoxinas CagA y VacA y riesgo de úlcera péptica en pacientes con infección por Helicobacter pylori*. Med Clin; **116**: 641-644.
- Santolaria, S., Barrios, Y., Benito, R., Piazuelo, E., Quintero, E., Lanas, A. (2001b). *Helicobacter pylori y factores inmunogenéticos del huésped: relevancia de los alelos HLA DQA1*0102 y *0301 en la úlcera apéptica*. Gastroenterol Hepatol; **24**: 117-121.
- Santos, A., Queiroz, D.M., Menard, A., Marais, A., Rocha, G.A., Oliveira, C.A., Nogueira, A.M., Uzeda, M., Megraud, F. (2003). *New pathogenicity marker found in the plasticity region of the Helicobacter pylori genome*. J Clin Microbiol; **41** (4): 1651-1655.

- Sarker, S.A., Rahman, M.M., Mahalanabis, D., Bardhan, P.K., Hildebrand, P., Beglinger, C., Gyr, K. (1995). *Prevalence of Helicobacter pylori infection in infants and family contacts in a poor Bangladesh community*. Dig Dis Sci; **40** (12): 2669-2672.
- Sathar, M., Simjee, A.E., Wittenberg, D.F., Fernandes-Costa, F.J.T.D., Soni, P.M., Sharp, B.L., Miller, N.M., Naran, A.D. (1994). *Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in Natal/KwaZulu, South Africa*. Eur J Gastroenterol Hepatol; **6** (1): 37-41.
- Saunders, M.K., Peura, D.A. (2002). *Helicobacter pylori-associated diseases*. Curr Gastroenterol Rep; **4** (6): 448-454.
- Savarino, V., Vigneri, S., Celle, G. (1999). *The ¹³C urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection*. Gut; **45** (supl 1): I18-I22.
- Scavizzi, F., Raspa, M. (2006). *Helicobacter typhlonius was detected in the sex organs of three mouse strains but did not transmit vertically*. Lab Anim; **40** (1): 70-79.
- Scholte, G.H.A., van Doorn, L.J., Cats, A., Bloemena, E., Lindeman, J., Quint, W.G.V., Meuwissen S.G.M., Kuipers, E.J. (2002). *Genotyping of Helicobacter pylori in paraffin-embedded gastric biopsy specimens: relation to histological parameters and effects on therapy*. Am J Gastroenterol; **97** (7): 1687-1695.
- Schütze, K., Hentschel, E., Dragosics, B., Hirschl, A.M. (1995). *Helicobacter pylori reinfection with identical organisms: transmission by the patients' spouses*. Gut; **36** (6): 831-833.
- Schwizer, W., Thumshirn, M., Dent, J., Guldenschuh, I., Menne, D., Cathomas, G., Fried, M. (2001). *Helicobacter pylori y recidiva sintomática de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: un ensayo aleatorizado controlado*. The Lancet (edición española); **357**: 1738-1742.
- Sebald, M., Veron, M. (1963). *Teneur en bases de l'ADN et classification des vibrions*. Annales de L'institut Pasteur (Paris); **105**: 897-910.
- Seyda, T., Derya, C., Fusun A., Melha, K. (2007). *The relationship of Helicobacter pylori positivity with age, sex, and ABO/Rhesus blood groups in patients with gastrointestinal complaints in Turkey*. Helicobacter; **12** (3): 244-250.
- Shen, Z., Xu, S., Dewhirst, F.E., Paster, B.J., Pena, J.A., Modlin, I.M., Kidd, M., Fox, J.G. (2005). *A novel enterohepatic Helicobacter species 'Helicobacter mastomyrinus' isolated from the liver and intestine of rodents*. Helicobacter; **10** (1): 59-70.
- Sheu, B., Lee, S., Yang, H., Kuo, A., Wang, Y., Shiesh, S., Wu, J.J., Lin, X.Z. (2000). *Selection of lower cutoff point of ¹³C urea breath test is helpful to monitor H. pylori eradication after proton pump inhibitor-based triple therapy*. Dig Dis Sci; **45** (7): 1330-1336.

Shibata, K., Moriyama, M., Fukushima, T., Une, H., Miyazaki, M., Yamaguchi, N. (2002). *Relation of Helicobacter pylori infection and lifestyle to the risk of chronic atrophic gastritis: a cross-sectional study in Japan*. J Epidemiol; **12** (2):105-111.

Shirin, H., Frenkel, D., Shevah, O., Levine, A., Bruck, R., Moss, S.F., Niv, Y., Avni, Y. (2003). *Effect of proton pump inhibitors on the continuous real time ¹³C-urea breath test*. Am J Gastroenterol; **98** (1): 46-50.

Singh, K., Ghoshal, U.C. (2006). *Causal role of Helicobacter pylori infection in gastric cancer: an asian enigma*. World J Gastroenterol; **12** (9): 1346-1351.

Sinha, S., Martin, B., Kabani, A., Gold, B.D., Song, Q., Sargent, M., Bernstein, C.N. (2001). *The incidence of Helicobacter pylori acquisition in children of a northern Manitoba aboriginal community: evidence for parent-to-child transmission*. Gastroenterology; **120** (5): A128.

Sipponen, P., Kosunen, T.U., Samloff, I.M., Heinonen, O.P., Siurala, M. (1996). *Rate of Helicobacter pylori acquisition among Finnish adults. A 15 year follow-up*. Scand J Gastroenterol; **31**: 229-232.

Sitas, F., Forman, D., Yarnell, J.W.G., Burr, M.L., Elwood, P.C., Pedley, S. Marks, K.J. (1991). *Helicobacter pylori infection rates in relation to age and social class in a population of Welsh men*. Gut; **32** (1): 25-28.

Skirrow, M.B. (1994). *De Campylobacter a Helicobacter*. Enferm Infec Microbiol Clin; **12** (supl 1): 2-5.

Smith, T., Taylor, M.S. (1919). *Some morphological and biochemical characteristics of the spirilla (Vibrio fetus, n. sp.) associated with disease of the fetal membranes in cattle*. J Exp Med; **30**: 299-311.

Smoot, D.T. (1997). *How does Helicobacter pylori cause mucosal damage? Direct mechanisms*. Gastroenterology; **113** (6): S31-S34.

Sola-Vera, J., Sáinz, S., Ricart, E., Monés, J. (1997). *Tasa de reinfección por Helicobacter pylori al año de la erradicación*. Rev Esp Enferm Dig; **89** (supl 1): 63-64.

Solnick, J.V., Schauer, D.B. (2001). *Emergence of diverse Helicobacter species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases*. Clin Microbiol Rev; **14**: 59-97.

Solnick, J.V. (2003). *Clinical significance of Helicobacter species other than Helicobacter pylori*. Clin Infect Dis; **36**: 349-354.

Sonmezoglu, M., Baysal, B., Ergen, A., Barut, S.G. (2005). *Detection and evaluation of salivary antibodies to Helicobacter pylori in dyspeptic patients*. Int J Clin Pract; **59**: 433-436.

- Sorberg, M., Nyren, O., Granstrom, M. (2003). *Unexpected decrease with age of Helicobacter pylori seroprevalence among Swedish blood donors*. J Clin Microbiol; **41** (9): 4038-4042.
- Soto, G., Bautista, C.T., Roth, D.E., Gilman, R.H., Velapatino, B., Ogura, M. (2003). *Helicobacter pylori reinfection is common in Peruvian adults after antibiotic eradication therapy*. J Infect Dis; **188** (9): 1263-1275.
- Steer, H.W., Colin-Jones, D.G. (1975). *Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium*. Gut; **16**: 590-597.
- Stolte, M., Morgner, A., Alpen, A., Wündisch, T., Thiede, C., Neubauen, A., Bayerdörffer, E. (2000). *Evaluation of the long-term outcome of Helicobacter pylori-related gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma*. En: Hunt, R.H., Tytgat, G.N.J., editores. *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure 2000. Dordrech (Holanda): Kluwer Academic Publishers; p. 541-548.
- Stone, M.A. (1999). *Transmission of Helicobacter pylori*. Postgrad Med J; **75**: 198-200.
- Stray-Pedersen, A., Gaustad, P., Stray-Pedersen, B., Rognum, T.O. (2007). *Detection rate of Helicobacter pylori stool antigen in newborn infants and small children*. J Perinat med; **35** (2): 155-158.
- Suzuki, J., Muraoka, H., Kagaku, M., Ohnishi, H., Yasuda, H., Kobayashi, I., Kagaku, M., Mine, T., Fujita, T. (1999). *Evidence of the colonization of urease negative variants of Helicobacter pylori in mongolian gerbils*. Gastroenterology; **116** (4): A324.
- Talley, N.J., Stanghellini, V., Heading, R.C., Koch, K.L., Malagelada, J.R., Tytgat, G.N.J. (1999). *Trastornos gastroduodenales funcionales*. Gut **45** (suppl II): II42-II48.
- Talley, N.J., Vakil, N., and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2005). *Guidelines for the management of dyspepsia*. Am J Gastroenterol; **100** (10): 2324-2337.
- Taylor, D.N., Blaser, M.J. (1991). *The epidemiology of Helicobacter pylori infection*. Epidemiologic Reviews; **13**: 42-59.
- Tepes, B. (2007). *Comparison of two invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori after antimicrobial therapy*. Scan J Gastroenterol; **42** (3): 330-332.
- The European *Helicobacter pylori* Study Group. (1997). *Current european concepts in the management of Helicobacter pylori infection*. The Maastrich Consensus Report. Gut; **41** (1): 8-13.
- Thiede, C., Morgner, A., Alpen, B., Wündich, T., Herrmann, J., Ritter, M., Ehninger, G., Stolte, M., Bayerdörffer, E., Neubauer, A. (1997). *What role does Helicobacter pylori eradication play in gastric MALT and gastric MALT lymphoma?* Gastroenterology; **113** (6): S61-64.

Thomas, J.E, Gibson, G.R., Darboe, M.K., Dale, A., Weaver, L.T. (1992). *Isolation of Helicobacter pylori from human feces*. The Lancet; **340**: 1194-1195.

Thomas, J.E., Austin, S., Dale, A., McLean, P., Harding, M., Coward, W.A., Weaver, L.T. (1993). *Protection by human milk IgA against Helicobacter pylori infection in infancy*. The Lancet, **342**: 121.

Thomas, D.R., Salmon, R.L., Meadows, D., Morgan-Capner, P., Kench, S.M., Coleman, T.J. (1995). *Incidence of Helicobacter pylori in farmworkers and the role of zoonotic spread*. Gut; **37** (suppl 1): A24

Thomas, J.E., Dale, A., Harding, M., Coward, W.A., Cole, T., Weaver, L.T. (1999). *Helicobacter pylori colonization in early life*. Pediatr Res; **45** (2): 218-223.

Tindberg, Y., Bengtsson, C., Granath, F., Blennow, M., Nyrén, O., Granström, M. (2001). *Helicobacter pylori infection in swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family*. Gastroenterology; **121** (2): 310-316.

Tomb, J.F., White, O., Kerlavage, A.R., Clayton, R.A., Sutton, G.G., Fleischman, R.D., Ketchum, K.A., Klenk, H.P., Gill, S., Dougherty, B.A., Nelson, K., Quackenbush, J., Zhou, L., Kirkness, E.F., Peterson, S., Loftus, B., Richardson, D., Dodson, R., Khalak, H.G., Glodek, A., McKenney, K., Fitzgerald, L.M., Lee, N., Adams, M.D., Hickey, E.K., Berg, D.E., Gocayne, J.D., Utterback, T.R., Peterson, J.D., Kelley, J.M., Cotton, M.D., Weidman, J.M., Fujii, C., Bowman, C., Wathley, L., Wallin, E., Hayes, W.S., Borodovsky, M., Karp, P.D., Smith, H.O., Fraser, C.M., Venter, J.C. (1997). *The complete genome sequence of the gastric pathogen Helicobacter pylori*. Nature; **388**: 539-547.

Toro, C., García-Samaniego, J., Carbó, J., Iñíguez, A., Alarcón, T., López-Brea, M., Baquero, M. (2001). *Prevalencia de la resistencia primaria de Helicobacter pylori a ocho antimicrobianos en un hospital de Madrid*. Rev Esp Quimioterap: **14** (2): 172-176.

Torres, J., Leal-Herrera, Y., Camorlinga-Ponce, M., Jiménez-Ramírez, C., Gómez, A., Muñoz, O., Tapia-Conyer, R., Fernández-Quintanilla, G., Pérez-Pérez, G. (1996). *Seroprevalence to Helicobacter pylori infection in México*. Gut; **39** (suppl 2): A83.

Torres, J., Camorlinga, M., Pérez-Pérez, G., González, G., Muñoz, O. (2001). *Validation of the string test for the recovery of Helicobacter pylori from gastric secretions and correlations of its results with urea breath test results, serology, and gastric pH levels*. J Clin Microbiol; **39** (4): 1650-1651.

Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., Taniyama, K., Sasaki, N., Schlemper, R.J. (2001). *Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer*. N Engl J Med; **345** (11) : 784-789.

Urita, Y., Hike, K., Torii, N., Kikuchi, Y., Kanda, E., Sasajima, M., Matsuzaki, H., Miki, K. (2001). *High rates of seroconversion for Helicobacter pylori in Japanese older patients*. Gastroenterology; **120** (5): A229.

- Urita, Y., Kikuchi, Y., Hike, K., Torii, N., Kanda, E., Sasajima, M., Miki, K. (2002a). *A simple modified 13C-urea breath sample collection method*. Am J Gastroenterol; **97** (9): S55.
- Urita, Y., Torii, N., Hike, K., Kikuchi, Y., Kanda, E., Sasajima, M., Miki, K. (2002b). *Proteinuria reduces the diagnostic accuracy of urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol; **97** (9): S49.
- Urita, Y., Hike, K., Torii, N., Sasajima, M., Kanda, E., Kikuchi Y., Miki, K. (2002c). *Acquisition and intrafamilial transmission of Helicobacter pylori infection in childhood in Japan*. Gastroenterology; **122** (4): A573.
- Uyub, A.M., Raj, S.M., Visvanathan, R., Nazim, M., Aiyar, S., Anuar, A.K., Mansur, M. (1994). *Helicobacter pylori infection in north-eastern peninsular Malaysia. Evidence for an unusually low prevalence*. Scand J Gastroenterol; **29** (3): 209-213.
- Vaira, D., Holton, J., Londei, M., Beltrandi, E., Salmon, P.R., D'Anastasio, C., Dowsett, J.F., Bertonni, F., Grauenfels, P., Gandolfi, L. (1988). *Campylobacter pylori in abattoir workers: is it a zoonosis?* The Lancet; **2**: 725-726.
- Vaira, D., Menegatti, M., Miglioli, M. (1997). *What is the role of Helicobacter pylori in complicated ulcer disease?* Gastroenterology; **113** (6): S78-S84.
- Vaira, D., Holton, J., Menegatti, M., Ricci, C., Landi, F., Ali, A., Gatta, L., Acciardi, C., Farinelli, S., Crosatti, M., Berardi, S., Miglioli, M. (1999). *New immunological assays for the diagnosis of Helicobacter pylori infection*. Gut; **45** (suppl 1): I23-I27.
- Vaira, D., Ricci, C., Menegatti, M., Acciardi, C., Gatta, L., Geminiani, A., Miglioli, M. (2000). *Diagnosis of Helicobacter pylori infection: faecal antigen determination*. En: Hunt, R.H., Tytgat, G.N.J., editores. *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure 2000. Dordrech (Holanda): Kluwer Academic Publishers; p. 115-122.
- Vaira, D., Vakil, N., Menegatti, M., van't Hoff, B., Ricci, C., Gatta, L., Gasbarrini, G., Quina, M., Pajares, J.M., van der Ende, A., van der Hulst, R., Anti, M., Duarte, C., Gisbert, J.P., Miglioli, M., Tytgat, G. (2002). *The stool antigen test for detection of Helicobacter pylori after eradication therapy*. Ann Intern Med; **136**: 280-287.
- Valle, J., Kekki, M., Sipponen, P., Ihamäki, T., Siurala, M. (1996). *Long-term course and consequences of Helicobacter pylori gastritis*. Scand J Gastroenterol; **31**: 546-550.
- Van Amsterdam, K., van Vliet, A.H., Kusters, J.G., van der Ende, A. (2006). *Of microbe and man: determinants of Helicobacter pylori-related diseases*. FEMS Microbiol Rev; **30** (1): 131-156.
- Vandamme, P., De Ley, J. (1991). *Proposal for a new family, Campylobacteraceae*. Int J Syst Bacteriol; **41**: 451-455.

Vandamme, P., Falsen, E., Rossau, R., Hoste, B., Segers, P., Tytgat, R., De Ley, J. (1991). *Revision of Campylobacter, Helicobacter and Wolinella taxonomy: emendation of generic descriptions and proposal of Arcobacter gen. nov.* Int J Syst Bacteriol; **41**: 88-103.

van de Bovenkamp, J.B.H., Korteland-Van Male, A.M., Boren, T., Buller, H.A., Einerhand, A.W.C., Dekker, J. (2002). *MUC5AC is the primary receptor for H. pylori in human stomach.* Eur J Gastroenterol Hepatol; **14** (12): A29.

Van den Bulck, K., Decostere, A., Baele, M., Vandamme, P., Mast, J., Ducatelle, R., Haesebrouck, F. (2006). *Helicobacter cynogastricus sp. nov., isolated from the canine gastric mucosa.* Int J Syst Evol Microbiol; **56** (7): 1559-1564.

van der Hulst, R.W.M., Raws, E.A.J., Köycü, B., Keller, J.J., ten Kate, F.J.W., Dankert, J., Tytgat, G.N.J., van der Ende, A. (1997). *Helicobacter pylori reinfection is virtually absent after succesful eradication.* J Infect Dis; **176** (1): 196-200.

van Doorn, L.J., Figueiredo, C., Mégraud, F., Pena, S., Midolo, P., Queiroz, D.M.M., Carneiro, F., Vanderborght, B., Pegado, M.G.F., Sanna, R., de Boer, W., Schneeberger, P.M., Correa, P., Ng, E.K.W., Atherton, J., Blaser, M.J., Quint, W.G.V. (1999). *Geographic distribution of vacA allelic types of Helicobacter pylori.* Gastroenterology; **116** (4): 823-830.

Variolo, O., Tucci, A., Landini, M.P. (1989). *Detection of Campylobacter pylori in gastric juice aspirate. Gastroduodenal pathology and Campylobacter pylori: Proceedings of the Second Meeting of the European Campylobacter pylori Study Group.* Klin Wochenschr; **67** (suppl 18): 69.

Veldhuyzen van Zaten, S.J.O., Pollack, T., Best, L.M., Bezanson, G.S., Marrie, T. (1994). *Increasing prevalence of Helicobacter pylori infection with age: continuous risk of infection in adults rather than cohort effect.* J Infect Dis; **169**: 434-437.

Vergara, M., Catalan, M., Gisbert, J.P., Calvet, X. (2005). *Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users.* Aliment Pharmacol Ther; **21** (12): 1411-1418.

Versalovic, J., Fox, J.G. (2003). *Helicobacter.* En: Murray, P.R., Baron, E.J., Tenover, J.C., Tenover, J.H., Tenover, M.A., Tenover, R.H., editores. Manual of Clinical Microbiology; **Vol 1**. 8ª edición. Washington: ASM Press; p. 915-928.

Vincent, P., Gottrand, F., Pernes, P., Husson, M.O., Lecomte-Houcke, M., Turck, D., Leclerc, H. (1994). *High prevalence of Helicobacter pylori infection in cohabiting children. Epidemiology of a cluster, with special emphasis on molecular typing.* Gut; **35** (3): 313-316.

Vorobjova, T., Grünberg, H., Oona, M., Maaros, H.I., Nilsson, I., Wadström, T., Covaci, A., Uibo, R. (2000). *Seropositivity to Helicobacter pylori and CagA protein in schoolchildren of different ages living in urban and rural areas in southern Estonia.* Eur J Gastroenterol Hepatol; **12** (1): 97-101.

Wadström, T., Ljungh, Å., Willén, R. (2001). *Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis are of infectious origin*. Gut; **49** (3): 454-458.

Wadström, T., Ljungh, Å. (2002). *Chronic Helicobacter infection of the human liver and bile are common and may trigger autoimmune disease*. Current Gastroenterology Reports; **4** (5): 349-350.

Warren, J.R. (1983). *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis*. The Lancet; **i**: 1273.

Webb, P.M., Knight, T., Greaves, S., Wilson, A., Newell, D.G., Elder, J., Forman, D. (1994). *Relation between infection with Helicobacter pylori and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life*. BMJ; **308**: 750-753.

Wee, T., Fairly, S., Smallwood, R., Dwyer, B. (1991). *Comparative evaluation of three selective media and a nonselective medium for the culture of Helicobacter pylori from gastric biopsies*. J Clin Microbiol; **29** (11): 2587-2589.

Weeks, D.L., Scott, D.R., Volland, P., Marcus, E.A., Athmann, C., Melchers, K., Sachs, G. (2000a). *The urease system of Helicobacter pylori*. En: Hunt, R.H., Tytgat, G.N.J., editores. *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure 2000. Dordrech (Holanda): Kluwer Academic Publishers; p. 15-24.

Weeks, D.L., Eskandari, S., Scott, D.R., Saachs, G. (2000b). *A H⁺-gated urea channel: the link between Helicobacter pylori urease and gastric colonization*. Science; **287** (5452): 482-485.

West, A.P., Millar, M.R., Tompkins, D.S. (1990). *Survival of Helicobacter pylori in water and saline*. J Clin Pathol; **43**: 609.

West, A.P., Millar, M.R., Tompkins, D.S. (1992). *Effect of physical environment on survival of Helicobacter pylori*. J Clin Pathol; **45**: 228-231.

Wilddner-Christensen, M., Hansen, J.M., Schaffalitzky de Muckadell, O.B. (2002). *Low prevalence of Helicobacter pylori infection in the population of the county of Funen Denmark and its relation to dyspepsia*. Gastroenterology; **120** (5): A735.

Wilhoite, S.L., Ferguson, D.A., Soike, D.R., Kalbfleisch, J.H., Thomas, E. (1993). *Increased prevalence of Helicobacter pylori antibodies among nurses*. Arch Intern Med; **153** (6): 708-712.

Winiarski, M., Bielanski, W., Plonka, M., Dobrzanska, M., Kaminska, A., Bobrzynski, A., Ronturek, P.C. (2003). *The usefulness of capsulated 13C-urea breath test in diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding*. J Clin Gastroenterol; **37** (2): 34-38.

Wong, B.C., Lam, S.K., Wong, W.M., Chen, J.S., Zheng, T.T., Feng, R.E., Lai, K.C., Hu, W.H., Yuen, S.T., Leung, S.Y., Fong, D.Y., Ho, J., Ching, C.K., Chen, J.S. (2004).

Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA; **291** (2): 187-194.

Woodward, M., Morrison, C., McColl K. (2000). *An investigation into factors associated with Helicobacter pylori infection*. J Clin Epidemiol; **53**: 175-181.

Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. (1997). *Technical annex: tests used to assess Helicobacter pylori infection*. Gut; **41** (suppl 2): S10-S18.

Wotherspoon, A.C., Ortiz-Hidalgo, C., Falzon, M.R., Isaacson, P.G. (1991). *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B-cell lymphoma. The Lancet; **338**: 1175-1176.

Wu, J.C.Y., Sung, J.J.Y., Ng, E.K.W., Go, M.Y.Y., Chan, W.B., Chan, F.K.L., Leung, W.K., Choi, C.L., Chung, S. (1999). *Prevalence and distribution of Helicobacter pylori in gastroesophageal reflux disease: a study from the East*. Am J Gastroenterol; **94** (7): 1790-1794.

Xia, H.X., Gilvarry, J., Beattie, S., Hamilton, H., Keane, C., Sweeney, E.C., O'Morain, C.A (1995a). *Recrudescence of Helicobacter pylori infection in patients with healed duodenal ulcer after treatment with different regimens*. Am J Gastroenterol; **90** (8): 1221-1225.

Xia, H.X., Windle, H.J., Marshall, D.G., Smyth, C.J, Keane, C.T, O'Morain, C.A. (1995 b). *Recrudescence of Helicobacter pylori after apparently successful eradication: novel application of randomly amplified polymorphic DNA fingerprinting*. Gut; **37** (1): 30-34.

Xia, H.H., Talley, N.J. (1997). *Natural acquisition and spontaneous elimination of Helicobacter pylori infection: clinical implications*. Am J Gastroenterol; **92** (10): 1780-1787.

Yamamoto T., Kojima K., sanaka, M., Ishii, T., Osaki, Y., Tsutsumi, H., Tsughiya, A., Kuyama, Y., Uchida, S. (2006). *Reliability of rapid urinary test for antibody to Helicobacter pylori in adult patients with proteinuria*. Diagn Microbiol Infect Dis; **54** (2): 105-108.

Yamaoka, Y., Graham, D.Y. (2000). *Disease-specific Helicobacter pylori virulence factors: the role of cagA, vacA, iceA, babA2 alone or in combination*. En: Hunt, R.H., Tytgat, G.N.J., editores. *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure 2000. Dordrech (Holanda): Kluwer Academic Publishers; p. 37-42.

Zambon, C.F., Navaglia, F., Basso, D., Rugge, M., Plebani, M. (2003). *Helicobacter pylori babA2, cagA, and sl vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia*. J Clin Pathol; **56** (4): 287-291.

Zhang, H., Jack, C.A., Tsang, T.K., Pollack, J. (2002). *Detection of Helicobacter pylori in food sources*. Gastroenterology; **122** (4): A532.